

**ZONENSPEZIFISCHE ERGEBNISSE NACH MATRIXGEKOPPELTER
AUTOLOGER CHONDROZYTENIMPLANTATION BEI ISOLIERTEN
KNORPELSCHÄDEN AM KNIEGELENK:
MRT-ERGEBNISSE NACH 1 UND 2 JAHREN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Fabienne Bender

aus Weilburg

Gießen 2015

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Markus Rickert

(Direktor bis 2010: Prof. Dr. med. Henning Stürz)

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: PD Dr. med. E. Basad

Gutachter: Prof. Dr. med. C. Heiß

Tag der Disputation: 13.07.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie und Pathophysiologie	1
1.2 Therapieoptionen	3
1.3 Evaluation der Therapieergebnisse	4
1.4 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Studiendesign	7
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	7
2.3 Patientenkollektiv	8
2.4 Operationstechnik	10
2.5 Postoperative Nachsorge	12
2.6 Klinische Befunderhebung und Nachuntersuchung mit Hilfe des Lysholm-Scores	12
2.7 Bildgebende Nachuntersuchung mit Hilfe der MRT	14
2.7.1 Beispiel	15
2.8 Auswertung	19
2.9 Statistische Methoden und Auswertungen	21
3 Ergebnisse	24
3.1 Klinisches Ergebnis/ Lysholm-Score	25
3.2 Knochenwachstum	26
3.3 Knochenmarksödem	29
3.4 Lücke zwischen Regenerat und gesundem Knorpel	31
3.5 Dicke des Implantats	33
3.5.1 Dickenzunahme des Implantats	36
3.6 Defektauffüllung	39
3.6.1 Veränderungen der Defektauffüllung	42
3.7 Signalunterschied (CNR) zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in der T2-Wichtung	44

3.7.1	Veränderungen des Signalunterschiedes zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in der T2-Wichtung	47
3.8	Signalunterschied (CNR) zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in der 3D-Akquisition	50
3.8.1	Veränderungen des Signalunterschiedes zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in der 3D-Akquisition	52
3.9	Signalhomogenität des Implantats in der T2-Sequenz.....	55
3.9.1	Veränderungen der Signalhomogenität des Implantats in der T2-Wichtung	58
3.10	Signalhomogenität des Implantats in der 3D-Akquisition.....	60
3.10.1	Veränderungen der Signalhomogenität des Implantats in der 3D-Akquisition	63
4	Diskussion	66
5	Zusammenfassung	78
	Summary.....	80
	Abkürzungen	82
	Abbildungsverzeichnis.....	84
	Tabellenverzeichnis.....	87
	Literaturverzeichnis.....	90
	Eidesstattliche Erklärung.....	99
	Danksagung	100

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Pathophysiologie

Das Kniegelenk stellt eines der meist betroffenen Gelenke chondraler Defekte dar, welche häufig bei komplexen Kniebinnenschädigungen im Rahmen von Traumata auftreten. In der Literatur wird die Prävalenz von Knorpeldefekten sehr unterschiedlich auf Werte zwischen 11 und 66% beziffert (Curl 1997, Årøen 2004, Hjelle 2002). Dabei sind höhergradige Knorpeldefekte (3° und 4° nach Outerbridge) hauptsächlich am medialen Femurkondylus lokalisiert, gefolgt von der Patellarrückfläche (Curl 1997, Årøen 2004).

Insgesamt stellt sich die Ätiologie des Knorpelschadens sehr vielfältig und multifaktoriell dar. Neben dem bereits erwähnten Trauma spielt auch die gestörte Gelenkmechanik durch z.B. Achsfehlstellung eine wichtige Rolle. Zunehmend an Bedeutung gewinnt auch die Adipositas. Weitere arthrosebegünstigende Momente sind z.B. eine Hämophilie, Gicht, Infektionen, Polyarthrose sowie genetische Faktoren.

Knorpelgewebe gehört zur anatomisch-histologischen Gruppe der Bindegewebe. Charakteristisch hierfür ist, dass es neben den am Aufbau des Gewebes beteiligten Zellen hauptsächlich aus extrazellulärer Matrix (EZM) besteht. So beträgt der Anteil der knorpelspezifischen Chondrozyten am Gesamtaufbau des hyalinen Knorpels tatsächlich nur 3-5%; über 95% bestehen demnach aus EZM (Kuettner 1992, Benz 2007), von welcher die Funktion des Knorpelgewebes ausgeht. Die EZM setzt sich aus drei wichtigen Bestandteilen zusammen: Hauptbestandteil ist mit 70-80% Wasser. Dies wird durch das Proteoglykan Aggrecan ermöglicht (9% Gesamtanteil an der EZM), welches auf Grund seines hydrophilen Aufbaus eine hohe Wasserbindungskapazität hat (Kuettner 1992, Aigner 2003). Aggrecan bildet mit weiteren Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen (GAG) sowie Glykoproteinen die amorphe Grundsubstanz. Als dritter Bestandteil ist das Kollagen (10-20% der EZM) zu nennen: Den herausragenden Anteil bei hyalinem Knorpel stellt dabei das Kollagen Typ II mit bis zu 90% der Gesamtkollagenmenge dar, durch welches die ausgeprägte Dehnbarkeit des Knorpelgewebes bedingt wird (Eyre 2002, Kuettner 1992). Die restlichen 10% entfallen auf die Typen VI, IX und XI (Benz 2007, Eyre 2002). Die Vernetzung von amorpher Grundsubstanz und Kollagen verleiht dem hyalinen Knorpel damit zum einen seine enorme Zähigkeit und Zugfestigkeit (bedingt durch Aggrecan), zum anderen seine charakteristische Dehnbarkeit (bedingt durch das Kollagen), so dass der hyaline

Knorpel extremen Druckkräften widerstehen kann (Alberts 2001, Löffler 2003, Aigner 2003, Brittberg 1994). Unter Druck verformt sich hyaliner Knorpel; nach Entlastung nimmt das Knorpelgewebe seine ursprüngliche Form wieder ein. Da adultem Knorpelgewebe die lymphatische und vaskuläre Versorgung fehlt, findet die indirekte Ernährung des Knorpelgewebes durch Diffusion bzw. Kompression der Knorpelzellen unter Bewegung über die Synovialflüssigkeit statt (Kuettner 1992, Behrens 2004).

Unabhängig von der Genese der Arthrose stellt die extrazelluläre Matrix des Knorpelgewebes den Hauptangriffsort der Degeneration dar. Hierbei kommt es zu lokalisierten Matrixdefekten mit Verlust von Kollagennetzwerk und Proteoglykanen (Benz 2007, Hunziker 2002, Söder 2011). Im weiteren Verlauf zeigen sich eine Zunahme des Wasseranteils mit Anschwellung und Aufweichung des Knorpels, eine Destabilisierung der Matrix, bedingt durch (endogenen) enzymatischen Abbau (durch ein Ungleichgewicht zwischen physiologischen anabolen und katabolen Prozessen der Chondrozyten), eine ungezielte lokale Zellproliferation und Zellapoptose, eine veränderte Matrixzusammensetzung (insbesondere Zunahme von Kollagen Typ X) und schließlich – in späteren Stadien – ein Matrixverlust mit makroskopischem Sichtbarwerden der subchondralen Knochenplatte (Eburnisation, Knochenglatze) (Aigner 2003, Mainil-Varlet 2003, Eyre 2002, Benz 2007, O'Driscoll 1998).

Da Knorpel über keine nervale Versorgung verfügt, bleiben Knorpeldefekte nicht selten zunächst klinisch stumm, insbesondere dann, wenn der Defekt rein auf den Knorpel begrenzt ist (Messner 1996, Gikas 2008). Kommt es doch zu einer klinischen Symptomatik, so ist diese eher unspezifisch. Sie umfasst belastungsabhängige Schmerzen, Schwellung, Blockierungserscheinungen, Ergussbildung, Krepitation und Reizzustände des betroffenen Gelenkes (Buckwalter 2006). Damit einhergehend, stellt sich dann meist auch eine subjektive Verschlechterung der Lebensqualität ein. Kleinere oberflächliche Läsionen führen allerdings nicht immer zu einer Arthrose. So können möglicherweise kleinere Läsionen durch Alltagsbelastungen mittels Bildung von EZM repariert werden (Benz 2007, Söder 2011, Imhoff 1999). Auf jeden Fall gelten sie als arthrosebegünstigendes Moment (Gikas 2008). Ist der subchondrale Knochen mitbetroffen, bildet sich ein Fibrinclot, in den aus den sich dort befindlichen Blutgefäßen mesenchymale Stammzellen einwandern, die sich zu Chondroblasten differenzieren und so in einem Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten Faserknorpel bilden können (Shapiro 1993).

1.2 Therapieoptionen

Es gibt verschiedene Ansätze zur Therapie des Knorpeldefektes, aus denen sich vielfältige Techniken entwickelt haben:

Unter die rein konservativen Maßnahmen fallen u.a. Magnetfeldtherapie, Elektrostimulation, Physiotherapie, Versorgung mit Hilfsmitteln wie Einlagen und Pufferabsätze sowie medikamentöse Therapieoptionen wie z.B. Injektion von Kortison oder DMOADs (u.a. Hyaluronsäure, Wachstumsfaktoren, Rezeptorantagonisten), welche nur symptomatisch wirken oder allenfalls arthrotische Veränderungen verzögern.

Mit Hilfe minimal-invasiver symptomatischer Therapieoptionen wie der Kniegelenklavage, dem Shaving (Abtragen von ausgefranzten Knorpelanteilen) und dem Debridement (Entfernen von Knorpelfragmenten, Glätten von Knorpeloberflächen, Versorgung von Meniskusveränderungen, Abtragen von Osteophyten, Synovektomie) wird das Gelenk von Detritus und knorpelabbauenden Enzymen befreit, welche eine Synovialitis verursachen können (Hunziker 1999, Livesley 1991, Burkart 2001, Steinwachs 2008). Verschiedene Studien zeigten langfristig nur schlechte Ergebnisse, so dass diese Option nur älteren Patienten vorbehalten sein sollte (Moseley 2002, Steinwachs 2008, Bentley 2013).

Durch knochenmarkstimulierende Verfahren wie die Pridie-Bohrung (entwickelt durch Pridie 1959) oder dessen modifizierte Technik, die Mikrofrakturierung nach Steadman, wird mit einem Kirschner-Draht bzw. Stößel nach Abtragen des Restknorpels im Defektbereich die subchondrale Lamelle mehrfach perforiert. Dadurch wird vaskularisiertes Gewebe eröffnet; es bildet sich ein Fibrinclot, in den pluripotente Stammzellen einwandern. Diese differenzieren sich zu Faserknorpel, der dann den Defekt auffüllt (Steadman 1997, Breinan 2000).

Zuletzt gibt es die Gruppe der knorpelreparativen, wiederherstellenden Methoden:

Bei der Periostlappentransplantation wird auf den Defekt Periost aufgebracht, welches sich zu Knorpelgewebe differenzieren soll. Alternativ kann auch aus Rippen gewonnenes Perichondrium benutzt werden. Insgesamt haben beide Verfahren schlechte Langzeitergebnisse, so dass diese Methoden heutzutage keine Anwendung mehr finden (Angermann 1998, Madsen 2000, Bouwmeester 1997).

Ein gutes therapeutisches Mittel bei Defekten zwischen 1-4 cm² Größe ist die autologe osteochondrale Transplantation/ Mosaikplastik, welche von Matusue 1993 entwickelt wurde (Schnettler 2008, Hangody 2008). Dabei werden aus weniger belasteten

Regionen, vorzugsweise dem medialen und lateralen Patellagleitlager sowie der interkondylären Notch, mehrere Knorpel-Knochen-Zylinder entnommen und in den vorher präparierten Knorpeldefekt eingebracht.

Da diese Technik allerdings nur bei kleineren Defekten angewendet werden kann, wurden in den letzten Jahren Techniken entwickelt und modifiziert, die mit Hilfe von Anzüchtung eigener Chondrozyten und Einbringen dieser in den Defekt zur Bildung von hyalinem Knorpel führen sollen. Mit Entwicklung der Tissue-Engineering-Verfahren wurde versucht, hyalinähnliches Knorpelregenerat zu bilden. Brittberg beschrieb 1994 erstmalig die autologe Chondrozytenimplantation/ ACI-Technik, bei der in einem zweizeitigen Vorgehen körpereigene Chondrozyten in-vitro kultiviert und anschließend als Suspension unter ein Periostflap gespritzt werden, welcher an der Tibiakante entnommen und über den Defekt genäht wird (ACI-P) (Brittberg 1994). Da allerdings u.a. als häufige Komplikation eine Regenerathypertrophie beobachtet wird, wurde die Technik in der zweiten Generation zunächst dadurch modifiziert, dass man anstelle des Periostflaps porzinelles Kollagenvlies verwendete (ACI-C). Als neueste bzw. dritte Methode existiert die matrix-assoziierte Chondrozytenimplantation (MACI), bei der körpereigene Chondrozyten auf eine Kollagenmatrix aufgebracht werden (Behrens 1999). Anschließend wird die beladene Matrix in den Defekt eingebracht und mit Fibrinkleber fixiert.

1.3 Evaluation der Therapieergebnisse

Die klinischen Ergebnisse nach Therapie bei isoliertem Knorpeldefekt können mit subjektiven und objektiven Parametern erfasst werden.

So haben sich verschiedene Scores etabliert, mit deren Erhebung man die subjektiven Ergebnisse nach Therapie erfassen kann, wie z.B. KOOS (knee injury and osteoarthritis outcome score), VAS (visual analog score), IKDC Score (International Knee Documentation Committee), Tegner-Score, Cincinnati Knee Scale und SF-36 (Short Form 36) (Edwards 2013, Gobbi 2006, Marlovits 2012, Ebert 2011, Knutsen 2004, Tetta 2010, Krusche-Mandl 2012). Beim Lysholm-Score handelt es sich ebenfalls um einen subjektiven klinischen Funktionsscore, der ursprünglich für ligamentäre Kniegelenksverletzungen entwickelt wurde (Lysholm 1982).

Zur Feststellung, welches Regeneratgewebe produziert wurde, gilt die Arthroskopie mit Gewinnung einer Histologie als ‚Goldstandard‘ (Brittberg 2008). Aus ethischen Gründen ist eine invasive Kontrolluntersuchung via Re-Arthroskopie mit Proben-

entnahme nur schwer zu vertreten, da eine Re-Operation bei einem intakten und beschwerdefreien Gelenk mit entsprechenden perioperativen Risiken auch beim Patienten auf wenig Verständnis stoßen würde. Bei einer Re-Arthroskopie würde zudem das Regenerat auch nur makroskopisch beurteilt werden können; der subchondrale Knochen, das Einfügen des Transplantats in die Tiefe oder andere Umgebungsstrukturen können nicht beurteilt werden. Zur histologischen Beurteilung muss zusätzlich eine Histologie gewonnen werden, welche zu einer neuerlichen Schwächung des Gewebes führen würde (Mainil-Varlet 2003, Basad 2010).

Als ein wertvolles objektives Verfahren hat sich die MRT etabliert (Imhoff 1999, Trattnig 2005, Manfredini 2007). Dass sich Knorpelgewebe gut zur Diagnostik mittels MRT eignet, liegt daran, dass Knorpel einen hohen Wassergehalt hat (Potter 2009). Zum einen können Knorpeldefekte mittels MRT gut detektiert werden. So lassen sich insbesondere die höhergradigen Defekte mit einer 94%-igen (Outerbridge 3°) bzw. 100%-igen Sensitivität (Outerbridge 4°) nachweisen (Bachmann 1999, Potter 2009). Zum anderen können mit der MRT nach Knorpeltherapien verschiedene Parameter zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs nicht-invasiv und strahlenfrei beliebig oft akkurat und objektiv erfasst werden (Roberts 2003, Potter 2006). So kann die Signalintensität des Knorpeltransplantats im Vergleich zum gesunden Umgebungs-knorpel bestimmt werden, ebenso die Defektauffüllung sowie die Oberfläche und Integration des Transplantats zum subchondralen Knochen bzw. zum gesunden Umgebungs-knorpel (Imhof 2002, Potter 2009). Auch die Umgebungsstrukturen selbst, z.B. der subchondrale Knochen, können mitbeurteilt werden.

Als geeignetste Sequenzen gelten die fettsupprimierte Gradientenechosequenz sowie die Fast-Spin-Echosequenz (Trattnig 2000, Marlovits 2006, Recht 1996, Bredella 1999, Disler 1996). Dabei stellt die fettsupprimierte T1-gewichtete Gradientenecho- (GE- oder FLASH-) Sequenz in 3D-Akquisition die wichtigste Sequenz dar. Diese knorpelspezifische Aufnahme vereint mehrere Vorteile: Auf Grund der 3D-Akquisition lässt sich ein gutes Kontrast-Rausch-Verhältnis (CNR) erzeugen. Zudem können auch sehr dünne, hochauflösende Schichtbilder gemacht und somit ggf. eine multiplanare Rekonstruktion durchgeführt werden (Trattnig 2000, Imhof 2002). Um den Nachteil der Gradientenechosequenz (niedrige Kontrastierung zwischen Gelenkknorpel und Synovialflüssigkeit) auszugleichen, wird zusätzlich eine Fettsuppression durchgeführt. Dadurch kommt es zu einer starken Kontrastierung zwischen Fettgewebe (niedrige Signalintensität, dunkel) und Knorpelgewebe (hohe Signalintensität, hell) (Trattnig 2000, Potter 2006, Potter 2009). Insbesondere Dicke und Oberfläche des Knorpels

können mit dieser Sequenz beurteilt werden, weswegen sie sich sehr gut zur Feststellung des Knorpelvolumens und der Defektauffüllung nach Knorpelersatztherapien eignet (Trattinig 2000, Imhof 2002, Potter 2009).

Mittels T2-gewichteter Spinechosequenz bzw. Fast-Spinechosequenz (FSE/TSE) stellen sich Kniegelenksflüssigkeit und Knorpel deutlich unterschiedlich dar. Dies liegt an den verschiedenen Signalintensitäten; Gelenkknorpel erscheint dunkel, die Synovialflüssigkeit (und auch das Knochenmark) hell. Dass sich hier unterschiedliche Signalintensitäten darstellen, liegt daran, dass die Wassermoleküle im Knorpel durch die Bindung an die Glykosamine immobil sind, während die der Synovialflüssigkeit frei beweglich bleiben (Mlynárik 2000, Potter 2006). Die T2-gewichtete Spinechosequenz lässt sich daher im Rahmen der Detektion von frühen Gelenkknorpeldefekten durch Nachweis von Veränderungen der Knorpelstruktur und -morphologie einsetzen (Trattinig 2000, Imhof 2002, Potter 2009).

1.4 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

In einer prospektiven Studie wurden an der Orthopädischen Universitätsklinik Gießen 40 Patienten mit isolierten Knorpelschäden dritten und vierten Grades nach Outerbridge mit der MACI versorgt. Es wurden MRT-Nachuntersuchungen nach drei, sechs, zwölf und 24 Monaten sowie klinische Nachuntersuchungen nach sechs, zwölf und 24 Monaten durchgeführt.

Anhand der vorliegenden Arbeit sollten folgende Fragestellungen untersucht und beantwortet werden:

1. Kam es im Zeitverlauf zwischen Regenerat und umgebendem Knorpel zu einer Signalangleichung?
2. War im zeitlichen Verlauf eine Dickenzunahme des Regenerats nachweisbar?
Kam es dadurch zu einer Defektauffüllung bzw. wie viel Prozent betrug sie?
3. Zeigten sich ein Knochenwachstum, eine Lückenbildung zwischen Regenerat und Umgebungsknorpel oder ein Knochenmarksödem?
4. Existierte eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der MRT und dem klinischen Ergebnis (Lysholm-Score)? Konnte hier eine Zonenspezifität abgeleitet werden?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Zeitraum zwischen Oktober 2004 und März 2008 wurde an der Orthopädischen Universitätsklinik Gießen eine einarmige, monozentrische und prospektive Studie zur MACI-Therapie umschriebener Knorpeldefekte am Kniegelenk durchgeführt. Hierbei wurden 43 Patienten mit der MACI-Technik versorgt. Davon wurden in dieser Studie 40 Patienten im Alter zwischen 17 und 49 Jahren berücksichtigt.

Es lag die Einwilligung der Ethikkommission vor. Der Kurzname der Studie lautete: „Datensammlungsstudie zur klinischen und MRT-radiologischen Nachbearbeitung nach MACI bei isolierten Knorpelschäden (einarmig, retrospektiv und prospektiv)“. Das Aktenzeichen bei der Ethikkommission lautete 106/10, aufbauend auf der Studie mit dem Aktenkennzeichen 47/00, VTSI/KN/001-D/003.

Zuerst wurden alle Patienten ausführlich sowohl über das Studienkonzept als auch über die Vor- und Nachteile der Therapie aufgeklärt. Dabei wurde ein von der Ethikkommission genehmigter Aufklärungsbogen verwendet. Danach stimmten alle in die Studie eingeschlossenen Patienten schriftlich zu.

Alle MACI-Eingriffe (Erst- und Zweiteingriff) wurden nach einem standardisierten Protokoll von demselben Operateur durchgeführt. Um sekundär degenerative Prozesse zu verhindern, wurde nach Indikationsstellung die operative Versorgung frühzeitig (zwei bis acht Wochen) angewandt.

Präoperativ wurde jeder Patient klinisch (Lysholm-Score) und MR-radiologisch untersucht und daraufhin zur MACI-Therapie geplant. Mit Hilfe einer Arthroskopie wurde dann die definitive Entscheidung getroffen, ob der Patient der MACI-Therapie zugeführt wurde. War die Indikation gegeben, wurde in derselben Sitzung das Knorpelbiopsat zur weiteren Kultivierung entnommen.

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten mit isolierten symptomatischen und vollschichtigen Knorpeldefekten musste der umschriebene chondrale Defekt, der nach der Outerbridge-Klassifikation 3° bis 4° betrug, mehr als 3 cm² bis maximal 10 cm² groß sein. Dabei war der Knorpelschaden entweder unipolar kondylär, trochlear oder

retropatellar lokalisiert. Des Weiteren mussten folgende Kriterien erfüllt sein, um im Studienkollektiv mit eingeschlossen zu werden:

- intakter Umgebungsknorpel/ Ausschluss einer generalisierten Arthrose,
- intakte korrespondierende Gelenkfläche (Ausschluss von „kissing lesions“),
- intakter Meniskus,
- intakte Bandführung und eine physiologische Beinachse sowie
- freie Gelenkbeweglichkeit.

Ausgeschlossen von der MACI-Technik wurden folgende Patienten:

- instabiles Kniegelenk/ insuffiziente Bandführung,
- Varus- oder Valgusdeformität,
- bestehende Schwangerschaft,
- Übergewicht (BMI >30),
- andere systemische Gelenkerkrankungen (Arthritis, Chondrokalzinose),
- Allergie gegen Schweineprodukte,
- bereits durchgeführte totale Meniscektomie,
- bipolare Knorpeldefekte („kissing lesion“),
- Pangenarthrose bzw. Osteoarthrose,
- Gelenksteife,
- Arthrofibrose,
- Tumorerkrankungen oder
- chronisch inflammatorische Erkrankungen.

2.3 Patientenkollektiv

Insgesamt umfasste die hier beschriebene prospektive Studie ein Patientenkollektiv von 40 Personen, bei denen auf Grund eines chondralen Defektes die MACI-OP durchgeführt wurde. Hiervon waren insgesamt 23 Patienten männlich (57,5%), 17 weiblich (42,5%).

Bei 10 Patienten kam es traumatisch bedingt zu einem Knorpeldefekt (25%), bei 8 Patienten entwickelten sich die Beschwerden schleichend (20%), 5 Patienten hatten eine Osteochondrosis dissecans (12,5%). Bei den restlichen 17 Patienten war die Genese der Beschwerden nicht sicher zu eruieren bzw. lagen keine Daten vor (42,5%).

Das Patientenkollektiv wurde zur Feststellung einer möglichen Lokalisationsabhängigkeit in zwei Gruppen unterteilt: Die erste Gruppe (FK-Gruppe) setzte sich aus Patienten mit dem Defekt an einem der beiden Femurkondylen zusammen. Dies

entsprach 30 Patienten (75%), wovon 7 Patienten (17,5%) den Defekt am lateralen und 23 Patienten (57,5%) den Defekt am medialen Kondylus hatten. Die zweite Gruppe (PatTro-Gruppe) wurde durch die Patienten gebildet, welche einen Knorpeldefekt retropatellar oder trochlear aufwiesen; dies betraf 10 Patienten (25%).

Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten in der kondylären Gruppe betrug 37,0 Jahre (Standardabweichung: 8,64), wobei der jüngste Patient 17,90 Jahre und der älteste 49,80 Jahre alt war. In der PatTro-Gruppe lag der Altersdurchschnitt bei 29,60 Jahren (Standardabweichung: 9,35); hier reichte die Spanne von 15,20 bis 42,10 Jahren. Mit einer durchschnittlichen Patientengröße von 175,0 cm in der FK-Gruppe (Standardabweichung: 8,71) reichte die Spanne von 160,0 bis 191,0 cm; in der PatTro-Gruppe betrug das arithmetische Mittel 179,0 cm (Standardabweichung: 7,99), wobei der kleinste Patient 162,0 cm bzw. der größte 191,0 cm groß war. Der leichteste Patient in der FK-Gruppe wog 53,0 kg, der schwerste 115,0 kg, so dass das durchschnittliche Gewicht im Kollektiv bei 75,2 kg lag (Standardabweichung: 14,6); in der PatTro-Gruppe lag das Kollektiv zwischen 56,0 kg und 113,0 kg mit durchschnittlich 80,2 kg (Standardabweichung: 15,9). Der daraus resultierende Durchschnittswert für den Body-Mass-Index (BMI) lag in der FK-Gruppe bei 24,60 kg/m² (Standardabweichung: 3,55) und erstreckte sich von 19,70 bis 31,90 kg/ m²; in der PatTro-Gruppe lag er bei 24,80 kg/m² (Standardabweichung: 3,42) und erstreckte sich zwischen 20,10 und 31,0 kg/ m² (s. Tab. 1 und Abb. 1).

Tab. 1: Zusammenfassung der demographischen Variablen getrennt nach Lokalisation

	FK	PatTro
mittleres OP-Alter (Jahre)	37,00	29,60
mittlere Größe (cm)	175,00	179,00
mittleres Gewicht (kg)	75,2	80,2
mittlerer BMI (kg/m ²)	24,60	24,80
Geschlecht		
männlich	17 (56,7%)	6 (60%)
weiblich	13 (43,3%)	4 (40%)

Bezogen auf die metrischen demographischen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lokalisationsgruppen.

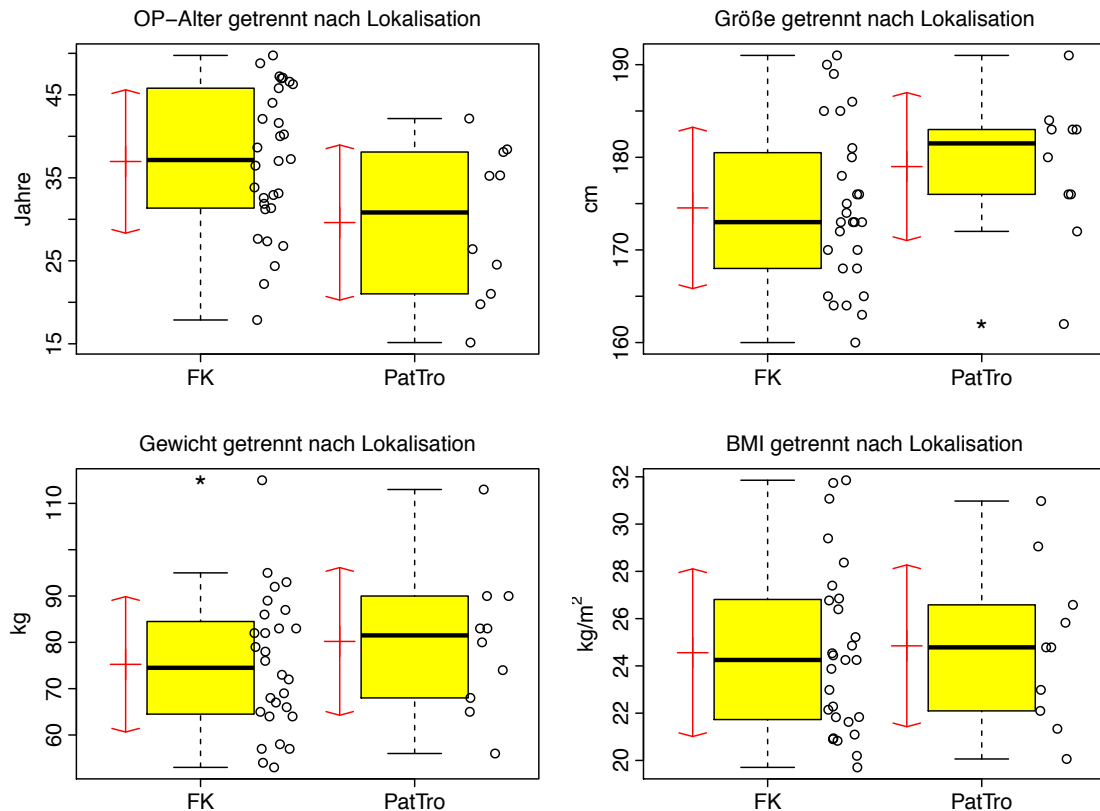


Abb. 1: Lokalisationsabhängige demographische Daten (OP-Alter, Größe, Körpergewicht und BMI): Arithmetisches Mittel \pm eine Standardabweichung (links, rot), Boxplot (Mitte, gelb) und Dot Chart der Rohdaten (rechts, schwarze offene Kreise).

2.4 Operationstechnik

Die MACI-Technik ist eine zweizeitige OP-Technik. Während des ersten Eingriffs wurde aus dem Trochlearand oder der interkondylären Notch ein Knorpelbiopsat von ca. 2 mm³ entnommen. Das Biopsat wurde im Rahmen dieser Untersuchung zur Kultivierung in sterilem Medium verpackt und an das jeweilige Zellkulturlabor gemäß den Sicherheits- und Qualitätsanforderungen der GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practices) versendet.

Zur Anzüchtung der Zellmatrix wurde dem Patienten im Anschluss an die Arthroskopie Blut entnommen, um autologes Serum zu gewinnen. Dieses wurde ebenfalls an das entsprechende Labor versandt. Hierbei wurden Produkte der Firmen Genzyme (Neu-Isenburg), TETEC (Reutlingen) und Verigen (Leverkusen) verwendet. Im Labor wurden die Knorpelzellen aus dem Biopsat mittels Waschung mit Phosphat Buffered Saline (PBS9) und anschließender Inkubation desselben in enzymhaltigem Medium für einige Stunden isoliert, mit dem Patientenserum bei 37°C im Brutschrank kultiviert und auf

mindestens 10 Millionen Zellen herangezuchtet; in dieser Studie betrug die Maximalzahl der expandierten Chondrozyten 31 Millionen Zellen. Nach Abschluss der Expansion wurden die Zellen auf ein porzinelles Matrixvlies gebracht. Dieses bestand aus Kollagen Typ I/III, war 0,8 mm dick und hatte zwei Oberflächen. Die rauhe Oberfläche wurde durch große Lücken zwischen den Kollagenfibrillen gebildet, in die die Chondrozyten eingebracht wurden. Die zweite Oberfläche war glatt, damit zum einen wenig Reibung in der Gelenkbewegung und zum anderen eine Barrierefunktion gegenüber einwanderndem Gewebe entstand. Abschließend wurde die Zellzahl kontrolliert: Betrug die Anzahl der vitalen Zellen mehr als 85%, wurde das Implantat freigegeben.

In einem zweiten Eingriff (ca. 2-3 Wochen später) wurde unter Blutleere arthroskopisch unterstützt das in-vitro-herangezuchtete Knorpel-Implantat eingesetzt. Dazu wurde eine Miniarthrotomie durchgeführt. Der Defekt wurde debridiert und die Defektgrenze zum makroskopisch gesunden Knorpel radikal exziiert. Beim Debridement wurde stets darauf geachtet, dass die subchondrale Platte im Defektgrund auf keinen Fall verletzt wurde. War es dennoch zu einer Blutung gekommen, wurde diese durch Betupfen mit Suprarenin®-Lösung gestoppt. Sowohl zur Präparation des Defektes als auch zum Zuschneiden des zu implantierenden Zellträgers wurden in Zusammenarbeit mit der Firma Richard Wolf GmbH (Knittlingen) sonderangefertigte kreisrunde Stanzen unterschiedlichen Durchmessers verwendet. Dadurch konnte dem individuellen Defekt gemäß ein exakt zugeschnittenes Implantat angepasst werden. Die Matrix wurde mit der rauhen Seite zum subchondralen Knochen in den Defekt eingebracht. Zur Fixierung des Zellträgers wurde das Implantat mittels Fibrinkleber (Tissucol®, Baxter AG, München) in den Defekt eingebracht. Beim Aushärten des Klebers wurde das Knie in Streckstellung und axiale Stauchung gebracht, um den Gelenkpartner (Tibia-Plateau) exakt auf dem Implantat abzudrücken. Intraoperativ wurde das Implantat durch Extension und Flexion im Kniegelenk auf Stabilität überprüft. Danach erfolgte die sorgfältige Blutstillung, da auf die Anlage einer Redondrainage verzichtet wurde. Das Gelenk bzw. die Wunde wurde erst dann verschlossen, als sichergestellt war, dass das Transplantat sicher im Defekt verblieb. Nach Anlegen eines sterilen Wundverbandes erfolgte die Versorgung des Gelenkes in einer dorsalen Bein-Cast-Schiene zunächst in 10°-Flexionsstellung, welche das Kniegelenk für 48 Stunden postoperativ immobilisierte.

2.5 Postoperative Nachsorge

Je nach Implantationsort der MACI wurde die entsprechende postoperative Nachsorge gewählt: War ein Femurkondylus betroffen, so wurde das Kniegelenk für zwei Tage immobilisiert. Die dorsale Gipsschiene wurde nach der Zeit der Ruhigstellung durch eine Orthese (z.B. Collamed II-Schiene) ersetzt, mit deren Hilfe auch die vorgegebenen eingeschränkten Bewegungsausmaße eingehalten werden konnten.

Im Anschluss an die eingeschränkte Bettruhe und Ruhigstellung wurde das Gelenk durch Einsatz einer passiven Bewegungsschiene (CPM) zunehmend mobilisiert. Dabei musste für die ersten drei Wochen postoperativ eine Bewegungslimitierung von 0/0/60° eingehalten werden, die dann bis zur sechsten Woche auf 0/0/90° schrittweise gesteigert wurde. Nach der sechsten Woche wurde das Bewegungsausmaß freigegeben. Bis zur achten postoperativen Woche durfte das Gelenk nur mit 10 kg teilbelastet werden, was einem Touchieren des Bodens mit dem Fuß entsprach. In Woche acht bis zehn durfte dann zunehmend mit der Hälfte des Körpergewichtes belastet werden. Ergab sich unter den bis dahin angewandten Einschränkungen eine reizlose Wund- und Gelenksituation, so durfte der Patient ab der zehnten Woche frei belasten. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde bei dem Patienten eine einmal tägliche Thromboseprophylaxe mit Mono-Embolex durchgeführt.

Wurde die MACI an der Patella durchgeführt, gab es in der postoperativen Nachsorge wenige Abweichungen vom o.g. Vorgehen. So durfte bis zur einschließlich dritten postoperativen Woche nur bis 0/0/45° bewegt werden, bis einschließlich der sechsten Woche bis 0/0/90°. Danach wurde die Bewegung freigegeben. Die Teilbelastung mit 10 kg wurde unter Durchführung der Thromboseprophylaxe bei Implantation an der Patella nur für drei Wochen durchgeführt. Nach Ablauf dieser Zeitspanne durfte voll belastet werden.

2.6 Klinische Befunderhebung und Nachuntersuchung mit Hilfe des Lysholm-Scores

Die Patienten beurteilten präoperativ sowie im Anschluss an die Operation im Abstand von sechs, zwölf und 24 Monaten den klinischen Status des Knies anhand eines Punktwertes, dem Lysholm-Score. Dieser wird durch Angaben des Patienten hinsichtlich der Beschwerden (Schmerzen, Schwellung) und Funktionsstörungen (Bewegungseinschränkung) des Knies ermittelt, wobei Punkte für jede Angabe

vergeben werden. Er setzt sich aus drei funktionellen und fünf subjektiven Kriterien zusammen (s. Tab. 2).

Tab. 2: Lysholm-Score (modifiziert nach Lysholm und Gillquist)

Kriterium		Punkte
Hinken	nein	5
	wenig oder zeitweise	3
	stark oder immer	1
Belastung	Vollbelastung	5
	Gehstützen oder Stock	3
	Belastung nicht möglich	0
Blockierung	keine Blockierung und keine Gefahr der Einklemmung	15
	Gefühl der Einklemmung, aber keine Blockierung	10
	gelegentliche Blockierung	6
	häufige Blockierung	2
	blockiertes Gelenk bei Untersuchung	0
Instabilität	niemals "giving way" Phänomen	25
	"giving way" selten während des Sports oder anderer schwerer Anstrengung	20
	"giving way" häufig während des Sports oder anderer schwerer Anstrengung	15
	"giving way" gelegentlich während Tätigkeiten des Alltags	10
	"giving way" oft während Tätigkeiten des Alltags	5
	"giving way" bei jedem Schritt	0
Schmerzen	keine	25
	unregelmäßig und gering während schwerer Anstrengung	20
	deutlich/ ausgeprägt während schwerer Anstrengung	15
	deutlich während oder nach dem Gehen von mehr als 2 km	10
	deutlich während oder nach dem Gehen von	5

	weniger als 2 km	
	ständig	0
Schwellung	keine	10
	bei schwerer Anstrengung	6
	bei gewöhnlicher Anstrengung	2
	ständig	0
Treppensteigen	kein Problem	10
	ein wenig beeinträchtigt	6
	Schritt für Schritt	2
	nicht möglich	0
Hocken	kein Problem	5
	wenig beeinträchtigt	4
	nicht über 90°	2
	nicht möglich	0

Nach Addition der Punkte ergeben sich folgende Bewertungen des Ergebnisses:

98-100 Punkte: exzellent

93-97 Punkte: gut bis exzellent

82-92 Punkte: ausreichend bis gut

66-81 Punkte: ausreichend

<65 Punkte: schlecht.

Der Lysholm-Score ist ein Funktionsscore, der zu den subjektiven Kniescores gezählt wird. Er wurde ursprünglich für Verletzungen am Bandapparat des Kniegelenkes entwickelt, wird allerdings auch bei Kniegelenksverletzungen anderer Genese verwendet. (Lysholm 1982)

2.7 Bildgebende Nachuntersuchung mit Hilfe der MRT

Alle Patienten wurden präoperativ und im Anschluss an die MACI-Operation mittels MRT im Abstand von drei, sechs, zwölf und 24 Monaten – simultan zu den klinischen Verlaufskontrollen – postoperativ kontrolliert. Dies geschah in Zusammenarbeit mit der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen. Dabei wurden die MRT-Untersuchungen mit einem hochauflösenden 1,5-T-Gerät (Gyrosan Intera 1,5, Philips, Eindhoven) vorgenommen. Dazu wurde der Patient in Rückenlage verbracht und das operierte Bein bzw. Knie in einer Kniespule gelagert. Die 1,5-Tesla-Feldstärke sowie die Oberflächenkniespule wurden verwendet, um ein höheres Signal-zu-Rausch-

Verhältnis (Contrast-to-Noise-Ratio, CNR) und damit eine bessere Signalauflösung bzw. knorpelsensitivere Sequenzen zu erzielen.

Zunächst wurde eine Untersuchung mit einer Protonen- und T2-gewichteten Spinechosequenz in sagittaler und transversaler Orientierung (TSE mit Doppelecho, TR 2000-2700 ms, TSE 27/80 ms, Schichtdicke 3 mm, Messfeld 160 ms, Matrix 256 x 512, Turbofaktor 9, Gesamtmesszeit 3 Min.) durchgeführt, welche die Knorpelbeläge der Kondylen und des Tibiaplateaus sowie der retropatellaren Gelenkfläche und des patellaren Gleitlagers darstellte.

Zwei weitere Sequenzen bildeten die Knorpelbeläge selektiv signalreich in koronarer und sagittaler Ebene ab. Hierfür wurde eine fettsupprimierte, T1-gewichtete Gradientenecho-(GE-)Sequenz in 3D-Akquisition ausgewählt (FLASH, TR 20 ms, TE 8 ms, Flipwinkel 25°, effektive Schichtdicke 2,4 mm, Messfeld 160 mm, Matrix 256x256 Pixel, Gesamtmesszeit 3,4 min).

Insgesamt dauerte die komplette MRT-Untersuchung des Gelenkes ca. 20-30 Minuten.

2.7.1 Beispiel

32 Jähriger männlicher Patient, der sich im Rahmen eines Fußballspiels eine traumatische Knorpelverletzung an der medialen Femurkondyle des linken Kniegelenkes zugezogen hatte.

In der Kontrolle einen Monat nach der OP kann das hypodense Transplantat deutlich vom Umgebungsknorpel abgegrenzt werden; es stellen sich zudem eine Lücke zwischen Transplantat und Knorpel sowie ein ausgeprägtes Knochenmarksödem dar (s. Abb. 2a und 2b).

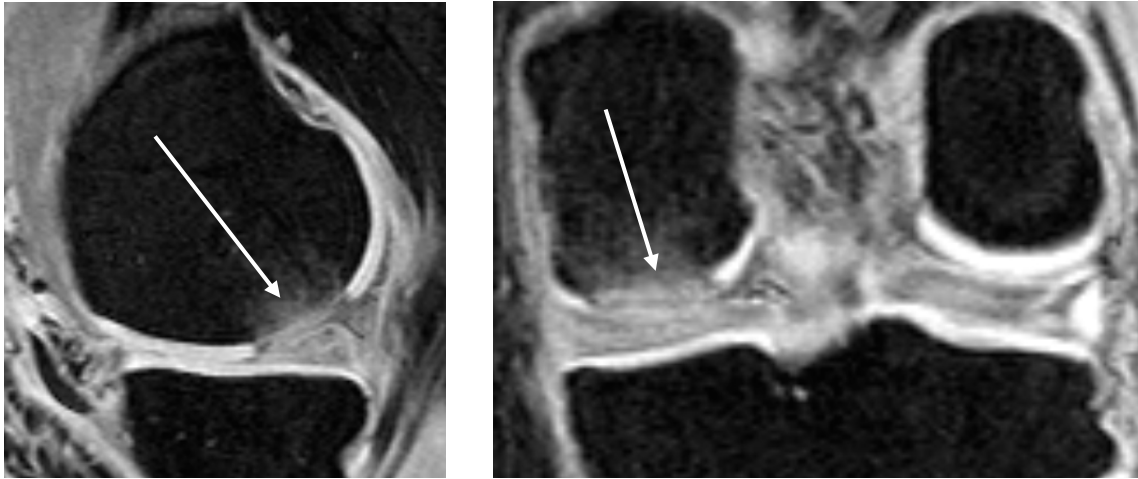


Abb. 2a: 1 Monat nach MACI; deutlich erkennbar das Implantat (Pfeile). Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der fettsupprimierten 3D-FLASH-Sequenz. Erkennbar das Knochenmarksödem.

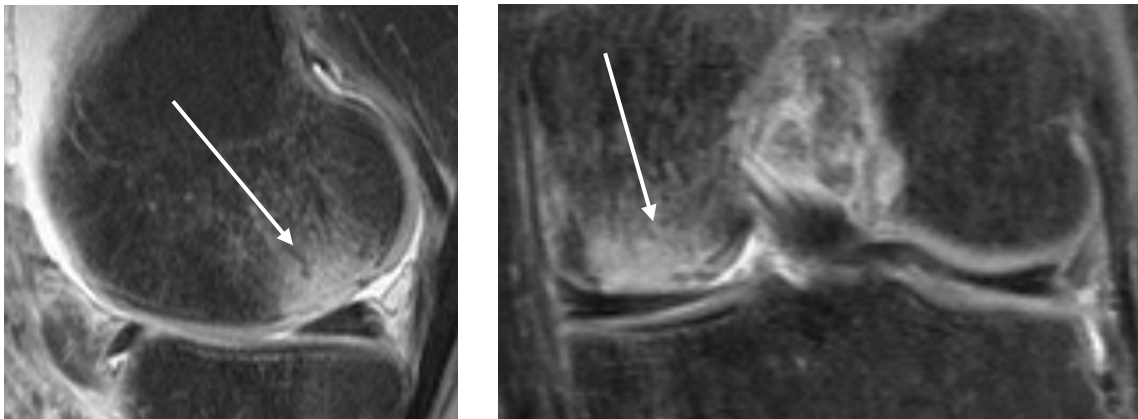


Abb. 2b: 1 Monat nach MACI; sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der T2-gewichteten TSE-Sequenz.

Nach sechs Monaten hat sich die Signalintensität des Transplantates dem Umgebungsknorpel deutlich angepasst. Das Knochenmarksödem ist ebenfalls rückläufig. Deutlich erkennbar ist weiterhin eine Lücke zwischen Transplantat und Umgebungsknorpel (s. Abb. 3a und 3b).

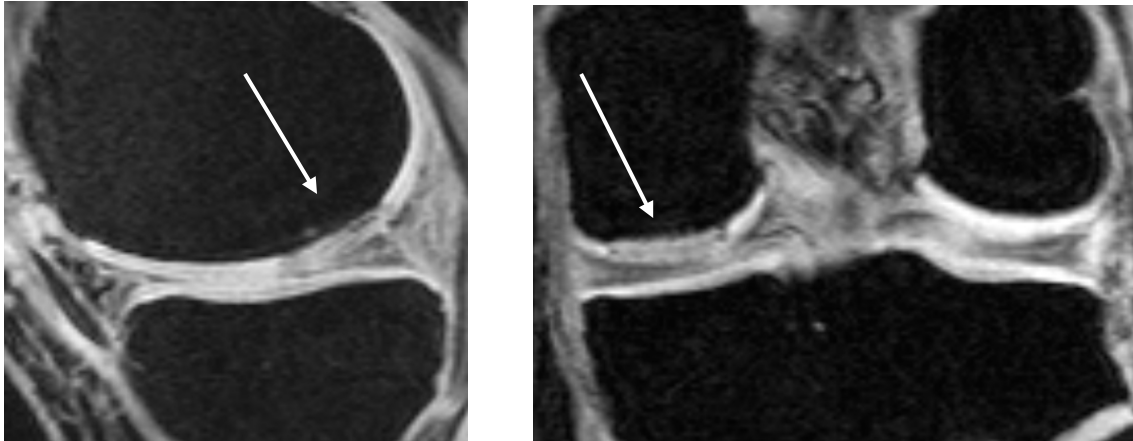


Abb. 3a: 6 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der fettsupprimierten 3D-FLASH-Sequenz. Zunehmende Signalintensität des Implantats, rückläufiges Knochenmarksödem.

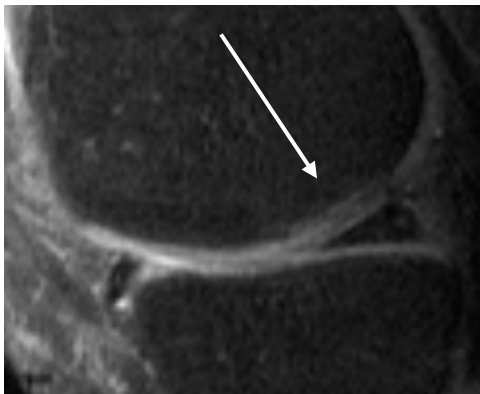


Abb. 3b: 6 Monate nach MACI.
Sagittaler Schnitt in der T2-gewichteten TSE-Sequenz.

Auch nach 12 Monaten kommt es weiterhin zu einer Signalangleichung des Transplantats und Abnahme des Knochenmarködems. Das Transplantat kann weiterhin makroskopisch vom Umgebungsknorpel abgegrenzt werden (s. Abb 4a und 4b).

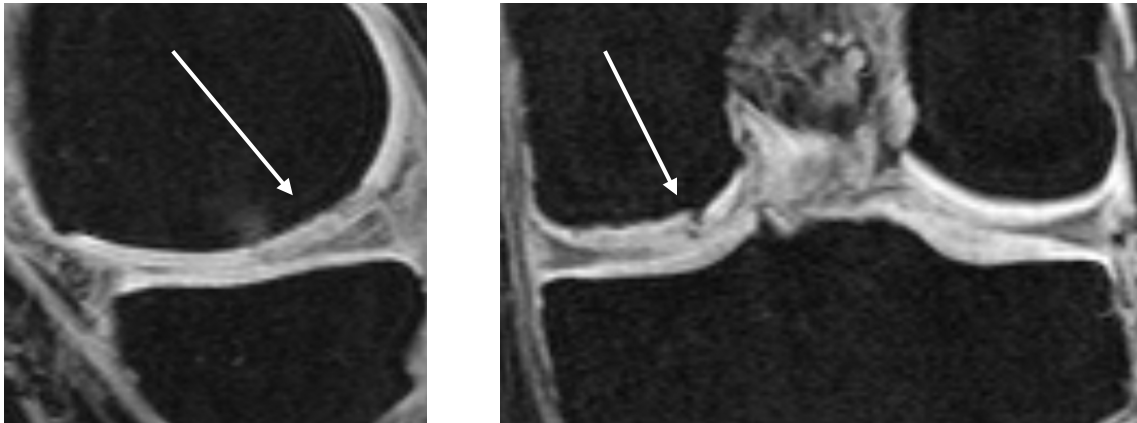


Abb. 4a: 12 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der fettsupprimierten 3D-FLASH-Sequenz.

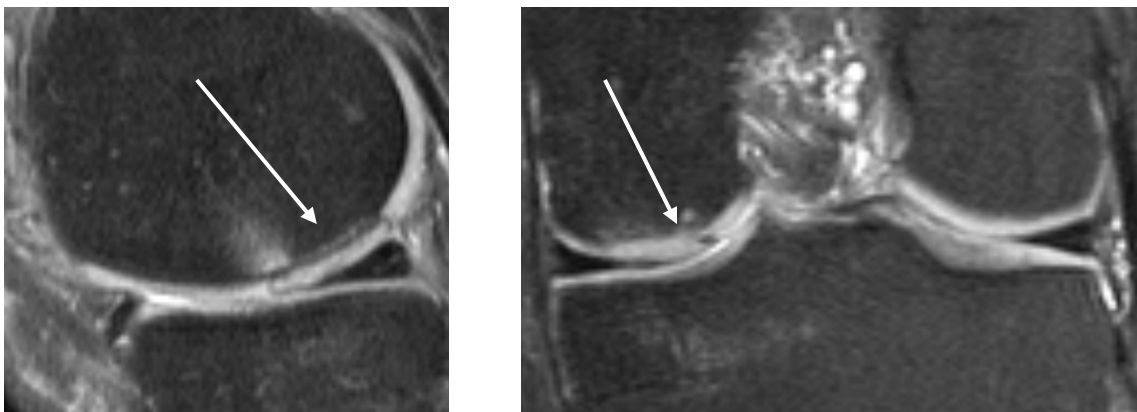


Abb. 4b: 12 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der T2-gewichteten TSE-Sequenz.

Nach 24 Monaten hat sich die Signalintensität dem Umgebungsknorpel angepasst, kann allerdings makroskopisch noch vom gesunden Knorpel unterschieden werden. Insgesamt hat sich das Regenerat gut in den Umgebungsknorpel integriert. Eine Lücke zwischen Transplantat und Umgebungsknorpel kann kaum mehr abgegrenzt werden. Das Knochenmarksödem ist nahezu verschwunden. Nebenbefundlich kann ein Knochenwachstum beobachtet werden (s. Abb. 5a und 5b).

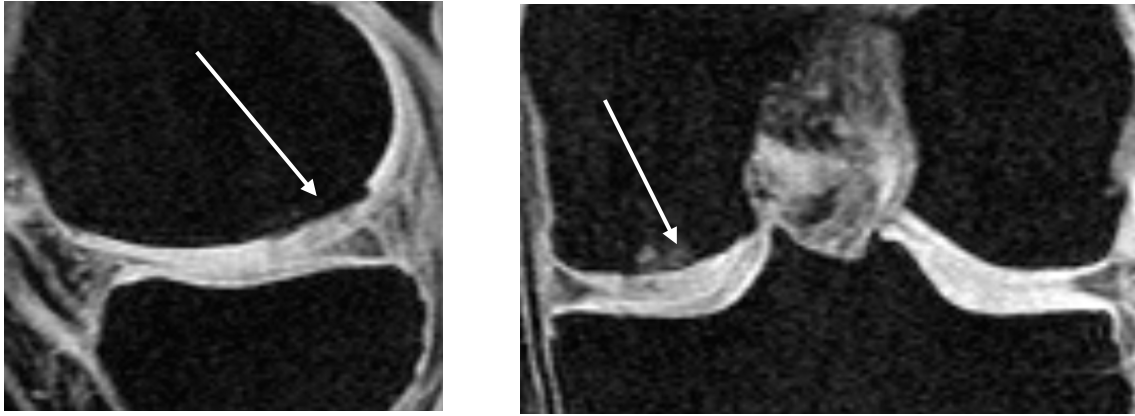


Abb. 5a: 24 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der fettsupprimierten 3D-FLASH-Sequenz.

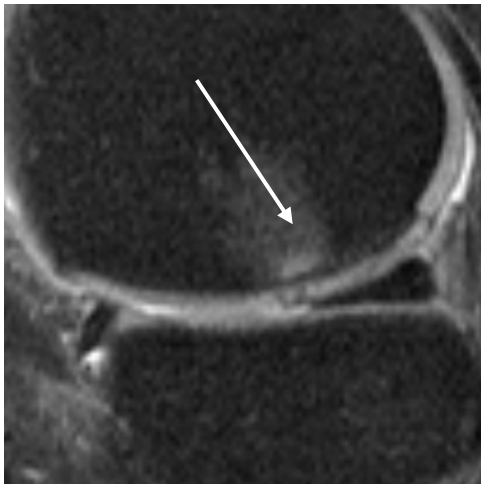


Abb. 5b: 24 Monate nach MACI.
Sagittaler (links) und coronarer Schnitt
(rechts) in der T2-gewichteten TSE-Sequenz.

2.8 Auswertung

Für die Auswertung der Bilder wurde das Computerprogramm Centricity Radiology Version (6.0 Healthcare Inc., Allendale New Jersey, USA) verwendet. Die angefertigten MRT-Bilder wurden auf verschiedene Kriterien hin überprüft. Zum einen wurden qualitative Kriterien wie die rein visuelle Angleichung des Transplantatsignals zum umgebenden Knorpel sowie Knochenwachstum, Ödem und Lücke zwischen gesundem Knorpel und Transplantat berücksichtigt, zum anderen quantitative Variablen. Diese waren im Einzelnen die Defektauffüllung durch das Regenerat, die strukturelle Homogenität des Regenerats sowie die Signalangleichung von Regenerat zum umgebenden Knorpel über das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR).

Ein Gebiet, das für den Untersucher von Interesse ist bzw. das untersucht werden soll, wird auch weitläufig als Region Of Interest (ROI) bezeichnet.

Zuerst wurde die sagittale Bilderreihe einmal komplett betrachtet, um den Schnitt zu ermitteln, in dem sich der Knorpeldefekt in seiner größten Ausdehnung präsentierte. Wegen der intraoperativen Präparation stellte sich das Implantat MR-tomographisch immer deutlich dar. Bei dreifacher Vergrößerung wurde dieses nun im Gesamten mit dem Cursor umfahren und markiert. Hiermit wurden die Werte für die Signalintensität (SI) und die Standardabweichung (SD) ermittelt. Gleichzeitig wurde die Fläche des umfahrenen Gebietes in mm² berechnet. Außerdem wurde auch für den gesunden Knorpel SI und SD berechnet, indem eine ROI unmittelbar am Implantat markiert wurde. Der Signalunterschied zwischen Implantat und Knorpel ließ sich dann mittels des Kontrast-zu-Rausch-Abstandes (contrast-to-noise ratio, CNR) ermitteln:

$$\text{CNR} = (\text{SI}_{\text{Implantat}} - \text{SI}_{\text{Knorpel}}) / \text{SD}_{\text{Hintergrund}}$$

Zur Berechnung der Standardabweichung des Hintergrundes wurde ein Bezirk im visuell artefakt- und signalfreien Hintergrund umfahren.

Im nächsten Schritt wurde abhängig vom Ausmaß des Defektes an mindestens zwei, maximal vier Messpunkten die Dicke des Implantates gemessen. Nach dem Mitteln der Werte konnte die Dicke des Implantates als relativer Wert zum gesunden Knorpel ermittelt werden. Idealerweise sollte das Knorpelersatzgewebe genauso dick wie der benachbarte gesunde/ intakte Knorpel sein.

Weil das Transplantat klar zum gesunden Knorpel seitlich und in die Tiefe zur subchondralen Zone abgegrenzt werden konnte, wurde mit Hilfe der relativen Dicke des Implantates die Volumenauffüllung des Defekts bestimmt:

$$\text{Defektauffüllung} = (\text{Mittelwert Dicke}_{\text{Implantat}} / \text{Dicke}_{\text{Knorpel}}) \times 100\%$$

Um eine Aussage bezüglich der strukturellen Eigenschaft des Implantats treffen zu können, wurde anhand von SD und SI die Homogenität von Knorpel und Implantat angegeben:

$$\text{Homogenität} = (\text{SD}_{\text{Implantat}} / \text{SI}_{\text{Implantat}}) / (\text{SD}_{\text{Knorpel}} / \text{SI}_{\text{Knorpel}})$$

Ein Wert von 1 entspräche demnach einer kompletten Angleichung der Signalintensität des Implantates zum gesunden Knorpel. Zur Ermittlung der Homogenität wurden

jeweils Werte in beiden Sequenzen erhoben und anschließend gemittelt, also sowohl in der Protonen- und T2-gewichteten Spinechosequenz (T2 Dual) als auch in der fettsupprimierten Gradientenecho-Sequenz in 3D-Akquisition (3D).

Um die Defektgröße bestimmen zu können, wurde mit Hilfe eines Lineals als Programm-Tool sowohl in der coronaren als auch in der sagittalen Bildgebung im Bereich der größten Ausdehnung des Defektes die Strecke zwischen den beiden Randkonturen des gesunden Knorpels ausgemessen und in Millimetern angegeben. Allerdings konnte mit den hier ermittelten Werten nicht die reale Fläche des Defektes bzw. des Implantates bestimmt werden, da die Parameter lediglich an einer Stelle gemessen wurden, der Defekt aber nie als rechteckige Fläche vorlag. Demnach war eine Berechnung der Fläche des Defektes mit den beiden erhobenen Werten lediglich ein Anhalt für die Größe; eine annähernd genaue Aussage über die Größe ließ sich nur im Rahmen der initialen Arthroskopie treffen.

2.9 Statistische Methoden und Auswertungen

Die Auswertungen und statistischen Analysen der in den klinischen und radiologischen Kontrollen gewonnenen Ergebnisse wurden anonymisiert von Herrn Dr. G. Eichner, Mathematisches Institut Gießen, durchgeführt, einem von der Studie und dem Untersucher unabhängigen Statistiker. Alle statistischen Analysen, Berechnungen und grafischen Darstellungen wurden mit der Software R, Version 3.1.1 (2014-07-10) einschließlich der Pakete lattice, Matrix und MASS für die Implementation der Verfahren von Brunner und Langer ausgeführt.

Für alle durchgeführten inferenzstatistischen Analysen wurden p-Werte immer dann als statistisch signifikant angesehen, wenn sie das Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ unterschritten. Zur Schlussfolgerung der demographischen Analyse war zur Berücksichtigung des Effektes des multiplen Testens jeweils eine Adjustierung der erhaltenen p-Werte mittels der Holm-Methode durchgeführt worden. Dies garantierte, dass zusammenfassende Aussagen jeweils insgesamt das Signifikanzniveau α einhielten.

Die Ergebnisse der postoperativen MRT-Kontrollen bezüglich der nominalen und ordinalen (Knochenwachstum, Knochenödem, Lücke) Merkmale wurden jeweils statistisch mit dem Fisher- oder χ^2 -Test geprüft. Zusätzlich kamen noch Varianz-Test, t-Test und Wilcoxon-Rangsummentest zur Anwendung. Für die zeitliche Entwicklung der MRT-Befunde bezogen auf Defektauffüllung, Signalwerte und Homogenitäten

(metrische Merkmale) wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen gewählt. Signalunterschiede zwischen Knorpel und Regenerat wurden mit einem t-Test für gepaarte Stichproben verifiziert.

Mit der explorativen und der inferenzstatistischen Analyse wurden die demographischen Eigenschaften des Kollektivs zusammenfassend und übersichtlich dargestellt:

Bei der explorativen Analyse wurden nominale Variablen mit absoluter und relativer Häufigkeit ihrer Werte angegeben und in Tabellen dargestellt.

Die inferenzstatistische Analyse aller Merkmale geschah mittels des approximativen χ^2 -Tests auf Homogenität der Gruppen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung des jeweiligen Merkmals; somit wurde also überprüft, ob sich die Häufigkeitsverteilungen des Merkmals in den Gruppen unterschieden. Erschien auf Grund zu geringer Besetzungszahlen in einzelnen Zellen der jeweils analysierten Häufigkeitsverteilung die χ^2 -Approximation unzulässig, wurde stattdessen Fishers Exakter Test auf Unabhängigkeit zwischen Merkmal und Gruppenzugehörigkeit zur Beantwortung der Homogenitätsfrage herangezogen.

Für metrische Merkmale wurden in der explorativen Analyse zusammenfassende statistische Kenngrößen bestimmt (Minimum, Maximum, 1. und 3. Quartil, Median, Arithmetisches Mittel, Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert) und grafisch in Form von Boxplots dargestellt.

In der inferenzstatistischen Analyse der metrischen Merkmale wurde untersucht, ob sich die Verteilungen des jeweiligen Merkmals in den Gruppen hinsichtlich Variabilität oder zentraler Lage unterschieden. Hierzu wurden F-Tests bzw. Bartlett-Tests zur Varianzgleichheit und Studentsche t-Tests bzw. einfaktorielle Varianzanalysen zur Mittelwertgleichheit durchgeführt.

Zur Fragestellung, ob die longitudinal beobachteten Merkmale einem zeitlichen Effekt unterlagen und ob ein Unterschied zwischen den jeweils betrachteten Gruppen im zeitlichen Verlauf der Werte der jeweils betrachteten Variablen bestand, wurden nicht-parametrische ANOVA (analysis of variance)-Typ-Tests von Brunner und Langer für Longitudinaldaten durchgeführt. Dabei wurden a) der Gruppenhaupteffect (ohne Berücksichtigung des Zeit-Aspektes), b) der Zeit-Haupteffect (ohne Berücksichtigung des Gruppenhaupteffectes) und c) der Interaktionseffect untersucht. Damit konnten Fragen bezüglich a) einer Unterscheidung eines Merkmals in einer Gruppe

(unabhängig von der Zeit), b) einer Unterscheidung eines Merkmals im zeitlichen Verlauf (unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit) und c) eines Einflusses der Gruppenzugehörigkeit auf den zeitlichen Verlauf eines Merkmals beantwortet werden.

Ob die Covariablen OP-Alter und BMI die Zuwächse der Variablen beeinflussten, wurde für jeden FU-Zeitpunkt separat untersucht. Dies geschah mittels linearer Regression, genauer einer ANCOVA (analysis of covariance) dieser Zuwächse an den jeweils genannten zwei Covariablen. Im Rahmen dieses Modells wurde durch den globalen F-Test die Hypothese überprüft, dass keine der Covariablen einen Einfluss auf die Zuwächse hatte.

Ob der Lysholm-Wert im zeitlichen Verlauf in einem signifikanten Zusammenhang mit den Zuwächsen einer MRT-Variablen stand oder nicht, wurde bei den metrischen Variablen mit Hilfe der Pearson-Korrelation und bei ordinalen Variablen mit Hilfe der Spearman-Rangkorrelation ermittelt.

Auf Grund der Tatsache, dass manche Patienten zu angesetzten Nachuntersuchungsterminen nicht erschienen waren, konnten nicht bei allen 40 Patienten vollständige Daten gewonnen werden. Dies stellte ein Problem bei der statistischen Auswertung dar; allerdings erhielten wir nach Berücksichtigen der Problematik statistisch valide Resultate.

3 Ergebnisse

Von den in dieser Studie berücksichtigten 40 Patienten war es möglich, bei allen Patienten im postoperativen Verlauf mindestens einen Wert zu erhalten. Somit entsprach die Efficacy-Population dem Studienkollektiv.

Nach drei Monaten erschienen 22 Patienten (55%) für die MRT-radiologischen Follow-up-Kontrollen, nach sechs Monaten 36 (90%), nach zwölf Monaten 32 (80%) und nach 24 Monaten zwölf Patienten (30%).

Der Lysholm-Score konnte präoperativ bei 38 Patienten (95%), nach sechs Monaten bei 31 Patienten (77,5%), nach zwölf Monaten bei 19 Patienten (47,5%) und nach 24 Monaten bei elf Patienten (27,5%) erhoben werden.

Insgesamt konnte bei 17 Patienten (42,5%) im 24-Monate-Follow-up mindestens eine Variable erhoben werden; diese Patienten wurden als Completers bezeichnet. Allerdings gelang es nur bei drei Patienten (7,5%), die kompletten Follow-up-Untersuchungen durchzuführen (Completers mit vollständigen Daten).

Die Unterscheidung der Gruppe mit Defekt am lateralen bzw. medialen Femurkondylus war nicht möglich, da keiner der sieben Patienten mit der Defektlokalisation am lateralen Kondylus zur 24-Monats-Kontrolle erschienen war. Daher wurde eine gemeinsame Gruppe (FK-Gruppe) gebildet, um bezüglich der Ergebnisse dennoch eine von der Defektlokalisation abhängige Aussage treffen zu können.

Von insgesamt 23 Patienten männlichen Geschlechts entfielen 17 auf die Gruppe mit kondylärem Defekt; sechs Patienten hatten einen retropatellaren Schaden. Bei den weiblichen Patienten entfiel von insgesamt 17 der größere Teil auf die kondyläre Gruppe (n=13); bei vier Patienten war der Defekt retropatellar (s. Tab. 3).

Tab. 3: Lokalisationsabhängige demographische Daten unterteilt nach dem Merkmal Geschlecht

	FK	PatTro	Summe
Geschlecht			
männlich	17 (56,7%)	6 (60%)	23 (57,5%)
weiblich	13 (43,3%)	4 (40%)	17 (42,5%)
Summe	30 (100%)	10 (100%)	40 (100%)

Der χ^2 -Homogenitätstest zeigte einen p-Wert von 0,85 (Fisher: p=1,0), so dass sich schlussfolgern ließ, dass es hinsichtlich der Häufigkeitsverteilungen im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen Geschlecht und Lokalisations-Gruppen gab. Somit ließ sich kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Defektlokalisierung der Patienten nachweisen.

Auch die inferenzstatistische Analyse mittels F-Test wie auch t-Test bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Lokalisation und den einzelnen Merkmalen Patientenalter, Körpergröße sowie Körpergewicht bzw. BMI ergab Holm-adjustierte p-Werte von deutlich $>0,05$. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass es zwischen keinem der Merkmale und der Defektlokalisierung einen Zusammenhang gab. Die Defektlokalisierung war demnach unabhängig von Patientenalter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI.

3.1 Klinisches Ergebnis/ Lysholm-Score

Patienten mit einem Knorpeldefekt patellotrochlear hatten einen mittleren präoperativen Lysholm-Wert von 49,0 Punkten \pm 23,93. Nach sechs Monaten erreichten die Patienten einen durchschnittlichen Wert von 79,4 \pm 13,01 Punkten. Im 12-Monate-FU kamen die Patienten zu einem mittleren Lysholm-Wert von 92,0 \pm 5,39 Punkten. Bei der abschließenden 24-Monats-Kontrolle lag der mittlere Lysholm-Wert bei 98,33 \pm 2,89 Punkten.

In der Gruppe mit Knorpeldefekt am Femurkondylus lag der präoperative durchschnittliche Lysholm-Scorewert bei 55,86 \pm 22,55 Punkten. Nach sechs Monaten erreichte er durchschnittlich 75,14 \pm 21,35 Punkte. Nach zwölf Monaten ergab sich ein mittlerer Wert von 74,43 \pm 18,46 Punkten, ehe er abschließend nach 24 Monaten bei 76,62 \pm 26,2 Punkten lag (s. Tab. 4).

Tab. 4: Lysholm-Score in Abhängigkeit von Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI: Minimum, Median, Durchschnitt (mit Standardabweichung), Maximum und Anzahl der Patienten

	präoperativ	6 Monate	12 Monate	24 Monate
PatTro				
Minimum	10,0	51,0	85,0	95,0
Median	44,0	81,50	92,0	100,0
Mittelwert	49,0 ± 23,93	79,4 ± 13,01	92,0 ± 5,39	98,33 ± 2,89
Maximum	86,0	93,0	99,0	100,0
n	10	10	5	3
FK				
Minimum	15,0	9,0	25,0	18,0
Median	52,0	81,0	75,0	85,5
Mittelwert	55,86 ± 22,55	75,14 ± 21,35	74,43 ± 18,46	76,62 ± 26,2
Maximum	96,0	99,0	95,0	95,0
n	28	21	14	8

3.2 Knochenwachstum

Nach drei Monaten konnte bei keinem der 17 untersuchten Patienten der FK-Gruppe Knochenwachstum beobachtet werden; in der PatTro-Gruppe konnte ebenfalls kein Knochenwachstum bei den fünf untersuchten Patienten gefunden werden.

Nach sechs Monaten zeigte sich in der Gruppe mit kondylärem Defekt bei einem von 27 Patienten Knochenwachstum, in der PatTro-Gruppe war Knochenwachstum bei einem von neun Patienten nachweisbar.

In der Zwölf-Monatskontrolle konnte in keiner Lokalisationsgruppe Knochenwachstum nachgewiesen werden. Nach 24 Monaten zeigte sich bei zwei von neun untersuchten Patienten in der FK-Gruppe Knochenwachstum, in der PatTro-Gruppe bei einem von drei Patienten (s. Abb. 6 und Tab. 5).

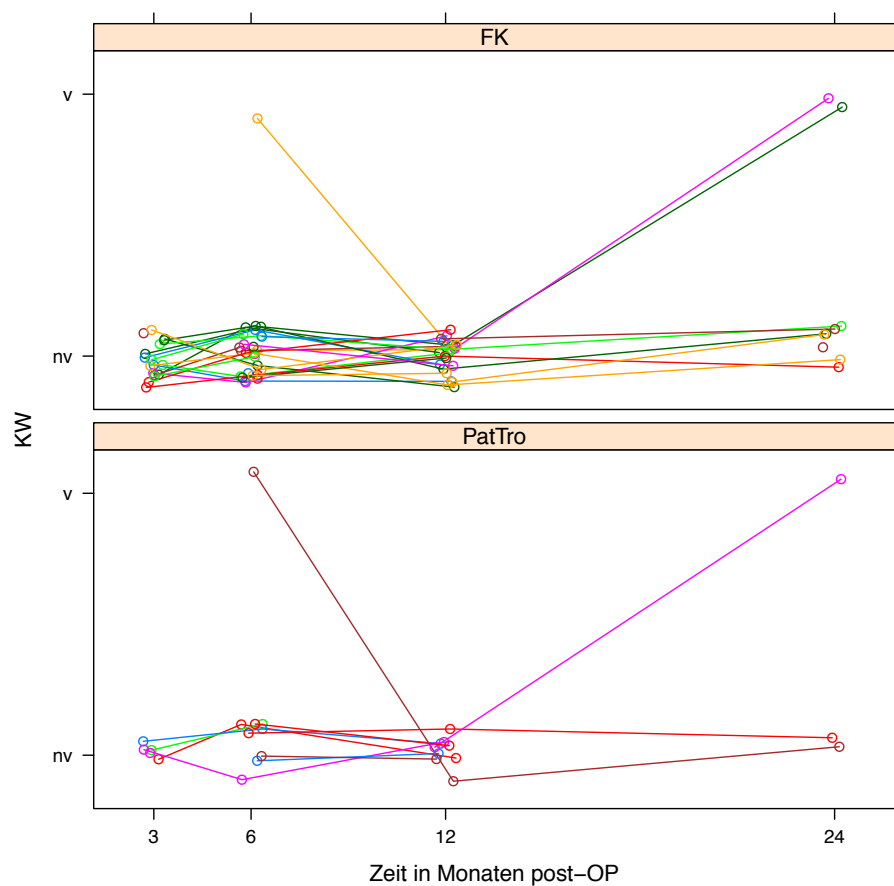


Abb. 6: Individuelle Verläufe des Merkmals Knochenwachstum im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (v: Knochenwachstum vorhanden, nv: Knochenwachstum nicht vorhanden)

Tab. 5: Merkmal Knochenwachstum in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI, absolute Häufigkeiten und relative in Klammern

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
vorhanden	0 (0%)	1 (3,7%)	0 (0%)	2 (22,2%)
nicht vorh.	17 (100%)	26 (96,3%)	23 (100%)	7 (77,8%)
n	17 (100%)	27 (100%)	23 (100%)	9 (100%)
PatTro				
vorhanden	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	1 (33,3%)
nicht vorh.	5 (100%)	8 (88,9%)	9 (100%)	2 (66,7%)
n	5 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	3 (100%)

Die einfaktorielle Analyse der longitudinalen Daten bezüglich des Merkmals Knochenwachstum gemäß Brunner und Langer (mit Lokalisation als Gruppierungsfaktor) ergab einen p-Wert von 0,72, womit gezeigt werden konnte, dass das Knochenwachstum nicht durch die Defektlokalisation (unabhängig von der Zeit) beeinflusst wurde.

Auch die Zeit (unabhängig von der Defektlokalisation) hatte keinen Einfluss auf das Knochenwachstum ($p=0,24$).

Ebenso zeigte der Interaktionseffekt zwischen Lokalisation und Zeit mit einem p-Wert von 0,55 keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Knochenwachstums, d.h. zwischen den beiden Lokalisationen (FK und PatTro) gab es im zeitlichen Trend des Knochenwachstums keinen signifikanten Unterschied.

Die Tatsache, dass es möglicherweise im zeitlichen Verlauf zu Knochenwachstum gekommen war, beeinflusste das klinische Ergebnis nicht signifikant (s. Tab. 6). In der FK-Gruppe ergaben sich im Spearman-Rangkoeffizienten p-Werte von $>0,05$ (6-Monate-FU: $p = 0,26$, 24-Monate-FU: $p = 1,0$). Auch in der PatTro-Gruppe waren die p-Werte nicht signifikant (6-Monate-FU: $p = 0,48$). Für den 12-Monate-FU in der PatTro- und FK-Gruppe konnte keine Untersuchung auf eine mögliche Korrelation zwischen Knochenwachstum und klinischem Ergebnis erfolgen, da zu keinem Zeitpunkt ein Knochenwachstum beobachtet werden konnte, was eine statistische Analyse unmöglich machte. Im 24-Monate-FU der PatTro-Gruppe konnte bei einem der drei untersuchten Patienten ein Knochenwachstum gefunden werden; allerdings lagen für diese Untersuchungen keine Lysholm-Werte vor, so dass auch hier eine statistische Analyse nicht möglich war.

Tab. 6: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Knochenwachstum und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,26	0,48
12 Monate	NA	NA
24 Monate	1,0	NA

3.3 Knochenmarksödem

Hinsichtlich der Beurteilung, ob ein Knochenmarksödem in der Umgebung des Defekts bzw. des Implantats vorhanden war oder nicht, zeigten sich folgende Ergebnisse: Im Drei-Monatsintervall kam es in der FK-Gruppe bei 14 von 17 Patienten zu einer Ödembildung, in der PatTro-Gruppe bei einem von fünf Patienten.

Nach sechs Monaten wurde bei 16 von 27 Patienten der FK-Gruppe ein Ödem nachgewiesen, in der PatTro-Gruppe bei sechs von neun Patienten.

In der Zwölf-Monatskontrolle zeigte sich bei 13 von 23 Patienten der FK-Gruppe noch ein Ödem, in der PatTro-Gruppe bei einem von neun Patienten.

Im 24-Monatsintervall war ein Ödem bei fünf von neun Patienten der FK-Gruppe vorhanden, in der PatTro-Gruppe bei keinem von drei untersuchten Patienten. (s. Abb. 7 und Tab. 7)

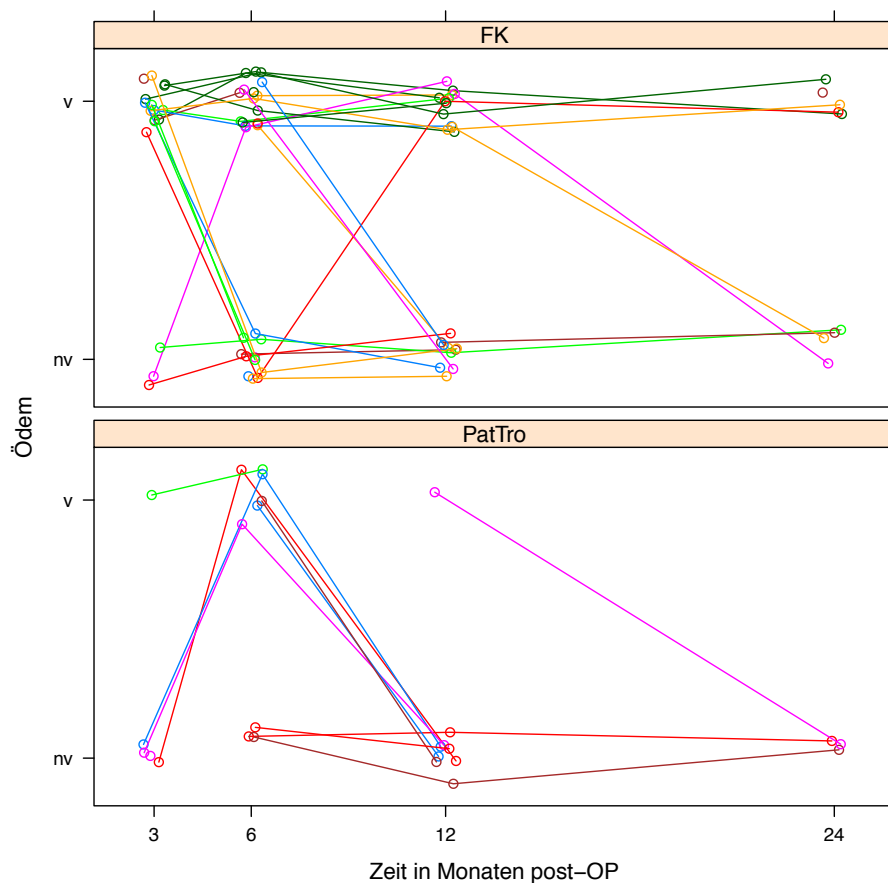


Abb. 7: Individuelle Verläufe des Merkmals Knochenmarksödem im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (v: Ödem vorhanden, nv: Ödem nicht vorhanden)

Tab. 7: Merkmal Knochenmarksödem in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI, absolute Häufigkeiten und relative in Klammern

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
vorhanden	14 (82,4%)	16 (59,3%)	13 (56,5%)	5 (55,6%)
nicht vorh.	3 (17,6%)	11 (40,7%)	10 (43,5%)	4 (44,4%)
n	17 (100%)	27 (100%)	23 (100%)	9 (100%)
PatTro				
vorhanden	1 (20%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)	0 (0%)
nicht vorh.	4 (80%)	3 (33,3%)	8 (88,9%)	3 (100%)
n	5 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	3 (100%)

Die einfaktorielle Analyse der longitudinalen Daten bezüglich des Merkmals Knochenmarksödem gemäß Brunner und Langer (mit Lokalisation als Gruppierungsfaktor) ergab einen p-Wert von 0,11, womit gezeigt werden konnte, dass das Vorhandensein eines Ödems nicht durch die Defektlokalisation (unabhängig von der Zeit) beeinflusst wurde.

Allerdings zeigte sich ein signifikanter Trend bezogen auf das Vorhandensein eines Knochenmarködems im zeitlichen Verlauf: Mit einem p-Wert von 0,007 war das Vorhandensein eines Ödems abhängig von der Zeit. Somit kam es im zeitlichen Verlauf zu einer signifikanten Veränderung in Bezug auf das Merkmal Knochenödem. Auch der Interaktionseffekt zwischen Lokalisation und Zeit zeigte mit einem p-Wert von 0,01 einen signifikanten Unterschied zwischen den Lokalisationen im zeitlichen Trend des Merkmals Knochenmarksödem.

Mit Hilfe des Spearman-Rangkoeffizienten wurde die Beziehung zwischen dem Vorhandensein eines Knochenmarködems und dem Lysholm-Score untersucht (s. Tab. 8). Hierbei war der Zusammenhang zu keinem Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen in beiden Gruppen signifikant (FK-Gruppe: 6-Monate-FU: $p = 0,86$, 12-Monate-FU: $p = 0,78$, 24-Monate-FU: $p = 0,64$; PatTro-Gruppe: 6-Monate-FU: $p = 0,64$, 12-Monate-FU: $p = 0,56$). In der PatTro-Gruppe konnte derweil im 24-Monate-FU keine statistische Untersuchung erfolgen, da bei den drei Untersuchungen für das Merkmal Knochenmarksödem jeweils keine Daten vorhanden waren. Daraus ließ sich schließen, dass ein möglicherweise vorhandenes Knochenmarksödem das klinische Ergebnis nicht beeinflusste.

Tab. 8: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Knochenmarksödem und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,86	0,64
12 Monate	0,78	0,56
24 Monate	0,64	NA

3.4 Lücke zwischen Regenerat und gesundem Knorpel

Bei der Beurteilung, ob sich zwischen Regenerat und gesundem Knorpel eine Lücke demarkierte, zeigten sich folgende Ergebnisse: Im Drei-Monatsintervall wurde bei neun von 17 Patienten der FK-Gruppe eine Lücke nachgewiesen, in der PatTro-Gruppe bei einem von fünf Patienten.

Nach sechs Monaten zeigte sich bei drei von 27 FK-Patienten eine Lücke, nach zwölf Monaten bei einem von 23. Nach 24 Monaten konnte bei keinem der neun Patienten eine Lücke gefunden werden.

In der PatTro-Gruppe zeigte sich nach sechs Monaten bei einem von neun Patienten eine Lücke, ebenso nach zwölf Monaten. Im 24-Monatsintervall war bei keinem von drei untersuchten Patienten eine Lücke nachzuweisen (s. Abb. 8 und Tab. 9).

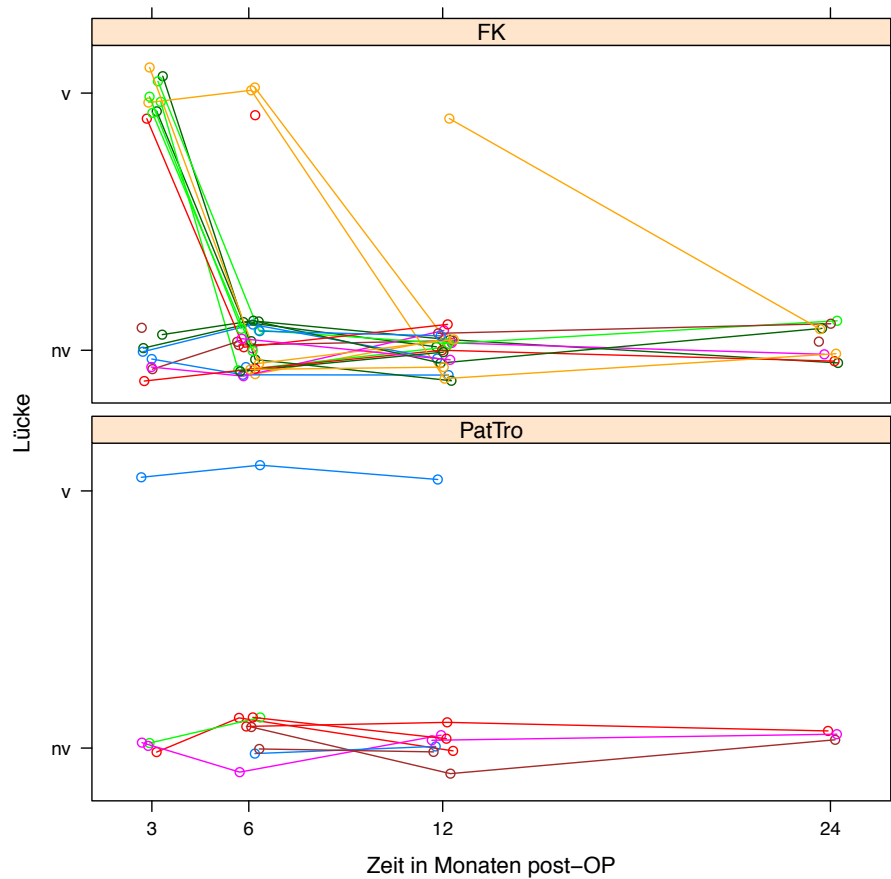


Abb. 8: Individuelle Verläufe des Merkmals Lücke zwischen Regenerat und Knorpel im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (v: Lücke vorhanden, nv: Lücke nicht vorhanden)

Tab. 9: Merkmal Lücke in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI, absolute Häufigkeiten und relative in Klammern

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
vorhanden	9 (52,9%)	3 (11,1%)	1 (4,3%)	0 (0%)
nicht vorh.	8 (47,1%)	24 (88,9%)	22 (95,7%)	9 (100%)
n	17 (100%)	27 (100%)	23 (100%)	9 (100%)
PatTro				
vorhanden	1 (20%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0 (0%)
nicht vorh.	4 (80%)	8 (88,9%)	8 (88,9%)	3 (100%)
n	5 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	3 (100%)

Die Inferenzanalyse ergab weder bei der Defektlokalisierung ($p = 0,81$) oder bei der Zeit ($p = 0,24$) noch beim Interaktionseffekt ($p = 0,24$) einen signifikanten Trend.

Der Spearman-Rangkoeffizient ergab p-Werte von teilweise deutlich $>0,05$ (s. Tab. 10), so dass in beiden Lokalisationsgruppen zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer möglicherweise vorhandenen Lücke zwischen Regenerat und gesundem Knorpel und dem klinischen Ergebnis, gemessen am Lysholm-Score, bestand (FK-Gruppe: 6-Monate-FU: $p = 0,53$; PatTro-Gruppe: 6-Monate-FU: $0,73$). Auch hier konnte für beide Gruppen zum 24-Monate-FU keine statistische Untersuchung auf Signifikanz zwischen Lücke und klinischem Ergebnis durchgeführt werden, da bei allen Untersuchungen keine Lücke zu finden war. In beiden Gruppen war ebenfalls im 12-Monate-FU keine statistische Analyse möglich, da für keine der radiologischen Untersuchungen Lysholm-Werte vorhanden waren.

Tab. 10: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Lücke und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisierung (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,53	0,73
12 Monate	NA	NA
24 Monate	NA	NA

3.5 Dicke des Implantats

Die individuellen Verläufe der Implantatdicke im zeitlichen Verlauf abhängig von der jeweiligen Defektlokalisierung sind in Abb. 9 dargestellt. Hierzu wurde in den jeweiligen Follow-up-Untersuchungen die absolute Dicke des Implantats gemessen. In Abb. 9 lässt sich erkennen, dass es bereits nach sechs Monaten bei nahezu jedem Patienten jeder Defektlokalisierung zu einer Dickenzunahme gekommen war. Im weiteren Verlauf blieben die Implantatdicken nahezu konstant bzw. stiegen weiterhin an. Lediglich bei einem Patienten der PatTro-Gruppe fiel der Wert vom 12-Monate-FU zum 24-Monate-FU deutlich erkennbar ab. In der FK-Gruppe fiel ein Patient mit einer Hypertrophie zwischen dem 3- und dem 6-Monate-FU auf.

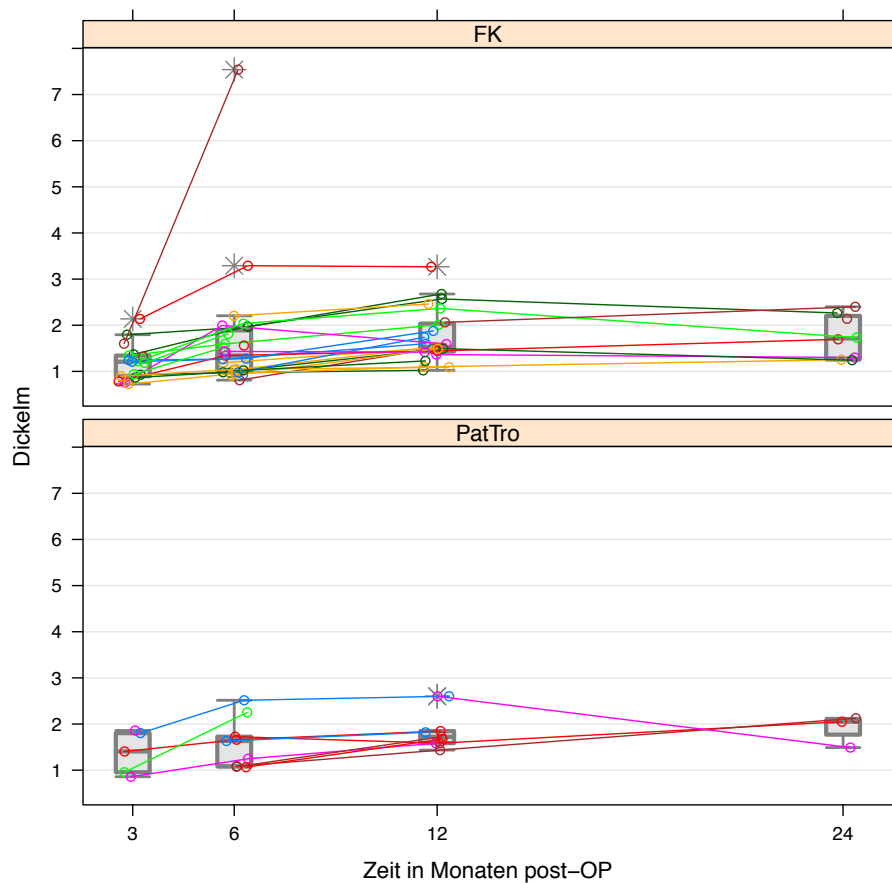


Abb. 9: Individuelle Verläufe der Implantatdicke im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Dicke des Implantats in mm)

Zusammengefasst ergaben sich bezüglich der absoluten Dicke des Implantats folgende Werte (s. Tab. 11):

In der FK-Gruppe betrug der Minimalwert der Dicke des Implantates nach drei Monaten 0,73 mm (n=17), nach sechs Monaten 0,81 mm (n=27), nach zwölf Monaten 1,02 (n=23) und nach 24 Monaten 1,24 mm (n=8).

Die größte Implantatdicke in dieser Gruppe lag nach drei Monaten bei 2,14 mm, nach sechs Monaten bei 7,54 mm, nach zwölf Monaten bei 3,27 mm und nach 24 Monaten bei 2,40 mm.

Durchschnittlich war das Implantat nach drei Monaten 1,20 mm dick, nach sechs Monaten 1,67 mm, nach zwölf Monaten 1,76 mm und nach 24 Monaten 1,75 mm.

In der PatTro-Gruppe zeigte sich nach drei Monaten eine Mindestdicke des Implantates von 0,86 mm (n=5), nach sechs Monaten von 1,06 mm (n=9), nach zwölf Monaten von 1,44 mm (n=9) und nach 24 Monaten 1,49 mm (n=3).

Die Maximaldicke des Implantates betrug nach drei Monaten 1,86 mm, nach sechs Monaten 2,52 mm, nach zwölf Monaten 2,60 mm sowie nach 24 Monaten 2,12 mm.

Die Durchschnittsdicke des Implantates in der PatTro-Gruppe betrug 1,38 mm nach drei Monaten, 1,58 mm nach sechs Monaten, im Zwölf-Monatsintervall 1,87 mm sowie 24 Monate 1,89 mm.

Somit konnte eine konsequente mittlere Dickenzunahme des Implantats in der FK-Gruppe bis zum 12-Monate-FU festgehalten werden, in der PatTro-Gruppe sogar bis zum 24-Monate-FU.

Tab. 11: Absolute Dicke des Implantats in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	0,73	0,81	1,02	1,24
Mittelwert	1,20	1,67	1,76	1,75
Median	1,21	1,34	1,53	1,71
Maximum	2,14	7,54	3,27	2,40
Standardabweichung	0,39	1,30	0,58	0,47
n	17	27	23	8
PatTro				
Minimum	0,86	1,06	1,44	1,49
Mittelwert	1,38	1,58	1,87	1,89
Median	1,40	1,63	1,72	2,05
Maximum	1,86	2,52	2,60	2,12
Standardabweichung	0,47	0,53	0,43	0,35
n	5	9	9	3

Auch in der Boxplot-Darstellung lässt sich die anhaltende Dickenzunahme des Implantats erkennen; für beide Gruppen stieg der Medianwert kontinuierlich an. (s. Abb. 10)

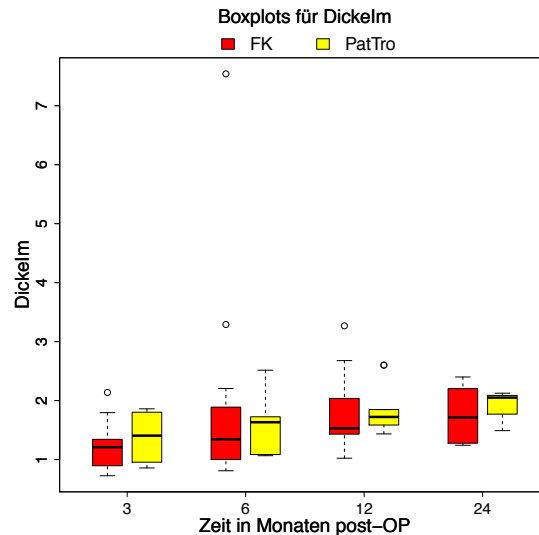


Abb. 10: Implantatdicke im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Dicke des Implantats in mm)

3.5.1 Dickenzunahme des Implantats

Ob und wie stark die absolute und relative Dickenzunahme des Regenerats im zeitlichen Verlauf ausfiel, wurde – jeweils bezogen auf den Mittelwert des 3-Monate-FU – festgestellt:

Ausgehend vom Durchschnittswert im 3-Monatsintervall von 1,20 mm in der FK-Gruppe zeigte sich nach sechs Monaten eine durchschnittliche absolute Dickenzunahme von 0,79 mm bzw. eine relative Dickenzunahme von 61,70%. Nach zwölf Monaten kam es zu einer durchschnittlichen Dickenzunahme von 0,68 mm bzw. 54,0%, nach 24 Monaten schließlich von 0,69 mm bzw. 65,1% (jeweils bezogen auf den Mittelwert des 3-Monate-FU).

In der PatTro-Gruppe kam es, ausgehend von einer durchschnittlichen Größe von 1,38 mm, nach drei Monaten zu einer durchschnittlichen Dickenzunahme von 0,66 mm bzw. 59,8%, nach zwölf Monaten von 0,68 (50,1%). Nur ein Patient konnte im 24-Monate-FU in der PatTro-Gruppe berücksichtigt werden. Dieser zeigte im Vergleich zum 3-Monate-FU eine Dickenabnahme des Implantats (s. Tab. 12 und Abb. 11).

Tab. 12: Absolute (in mm) und (in Klammern aufgeführte) relative Dickenzunahme (in %) des Implantats - ausgehend von der Dicke im 3-Monate-FU - in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden)

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	0,73	0,02 (1,61)	0,095 (10,2)	0,38 (33,7)
Mittelwert	1,20	0,79 (61,70)	0,68 (54,0)	0,69 (65,1)
Median	1,21	0,41 (37,80)	0,67 (54,0)	0,54 (65,3)
Maximum	2,14	5,94 (371,00)	1,20 (110,0)	1,08 (117,0)
Standardabweichung	0,39	1,43 (91,8)	0,34 (28,3)	0,26 (28,7)
n	17	16	14	7
PatTro				
Minimum	0,86	0,26 (18,1)	0,44 (31,5)	-0,37 (-19,9)
Mittelwert	1,38	0,66 (59,8)	0,68 (50,1)	-0,37 (-19,9)
Median	1,40	0,55 (42,5)	0,73 (42,1)	-0,37 (-19,9)
Maximum	1,86	1,30 (136)	0,80 (84,5)	-0,37 (-19,9)
Standardabweichung	0,47	0,46 (52,1)	0,16 (23,6)	NA
n	5	4	4	1

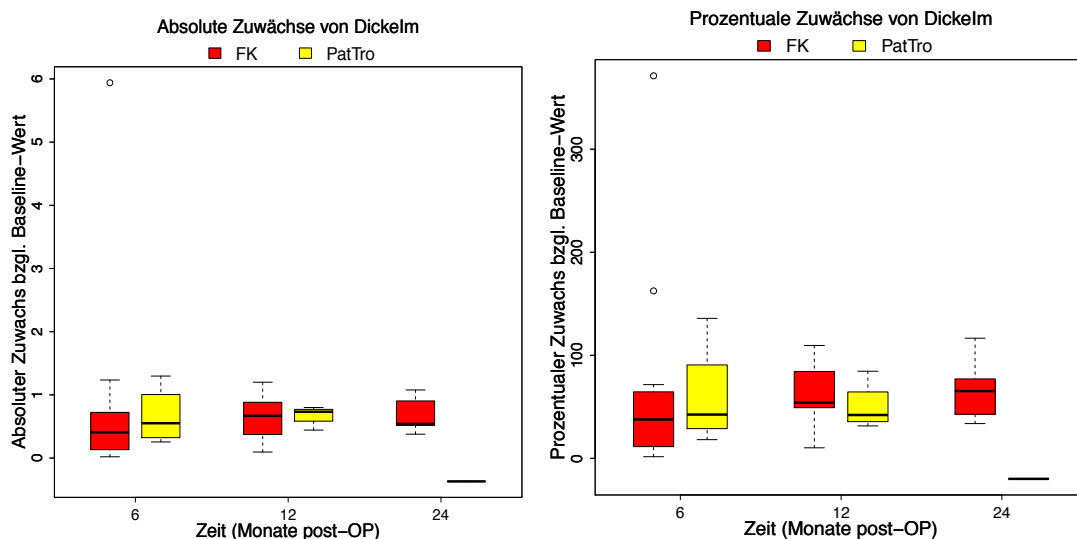


Abb. 11: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Implantatdicke - ausgehend von der Dicke im 3-Monate-FU - im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der Implantatdicke absolut bzw. in Prozent)

Die Inferenzanalyse nach Brunner & Langer zeigte mit einem p-Wert von 0,21 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Lokalisation des Defektes bzw. des Implantats sowie der Dicke des Implantats.

Allerdings ergab die statistische Analyse mit einem p-Wert von 0,0003 einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zeit und Dicke des Implantates. Hiermit konnte gezeigt werden, dass es im zeitlichen Verlauf zu einer signifikanten Dickenzunahme des Implantates gekommen war.

Die Interaktion zwischen Gruppe und Zeit war mit einem p-Wert von 0,87 wiederum nicht signifikant.

Mit Hilfe des Spearman-Rangkoeffizienten wurde der Zusammenhang zwischen der Implantatdicke und dem Lysholm-Score untersucht (s. Tab. 13). Hierbei war der Zusammenhang in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchungen signifikant (FK-Gruppe: 6-Monate-FU: $p = 0,65$, 12-Monate-FU: $p = 0,43$, 24-Monate-FU: $p = 0,51$; PatTro-Gruppe: 6-Monate-FU: $p = 0,96$, 12-Monate-FU: $p = 0,40$). Daraus ließ sich schließen, dass die Implantatdicke das klinische Ergebnis nicht beeinflusste. In der PatTro-Gruppe konnte im 24-Monate-FU keine statistische Untersuchung erfolgen, da zu wenige Daten vorhanden waren.

Tab. 13: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Implantatdicke und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisierung (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,65	0,96
12 Monate	0,43	0,40
24 Monate	0,51	NA

Ob das Patientenalter oder der BMI einen signifikanten Einfluss auf die Implantatdicke hatten, wurde mittels der linearen Regression ermittelt: Hier ergaben sich Holm-adjustierte p-Werte von teilweise deutlich $>0,05$, so dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen und der Implantatdicke gefunden werden konnte (s. Tab. 14).

Tab. 14: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die Implantatdicke im zeitlichen Verlauf

	BMI	Patientenalter
6 Monate	1,0	0,88
12 Monate	1,0	1,0
24 Monate	0,26	0,26

3.6 Defektauffüllung

In der FK-Gruppe ergab sich nach drei Monaten ein durchschnittlicher Wert (bezogen auf die Defektauffüllung) von 49,8% (n=17), welcher nach sechs Monaten auf durchschnittlich 67,6% (n=27) und nach zwölf Monaten auf durchschnittlich 71,1% (n=23) anstieg; nach 24 Monaten fiel der Wert auf durchschnittlich 66,0% (n=8) ab.

In der PatTro-Gruppe zeigte sich ein ähnlicher Verlauf: In der Drei-Monats-Kontrolle ergab sich eine durchschnittliche Defektauffüllung von 60,8% (n=5), nach sechs Monaten stieg der Wert auf durchschnittlich 62,0 (n=9) und nach zwölf Monaten auf durchschnittlich 71,7% (n=9) an. Im 24-Monats-Intervall fiel der Wert auf durchschnittlich 69,5% (n=3) ab. Insgesamt zeigten sich in der PatTro-Gruppe bei zwei Patienten und in der FK-Gruppe bei einem Patienten eine Regenerathypertrophie bzw. eine Defektauffüllung >100%.

Es zeigte sich in beiden Gruppen eine bis zum 12-Monate-FU anhaltende Defektauffüllung. Allerdings konnte bei keinem Patienten eine komplette Defektauffüllung im zeitlichen Verlauf verzeichnet werden (s. Abb. 12, Tab. 15 und Abb. 13).

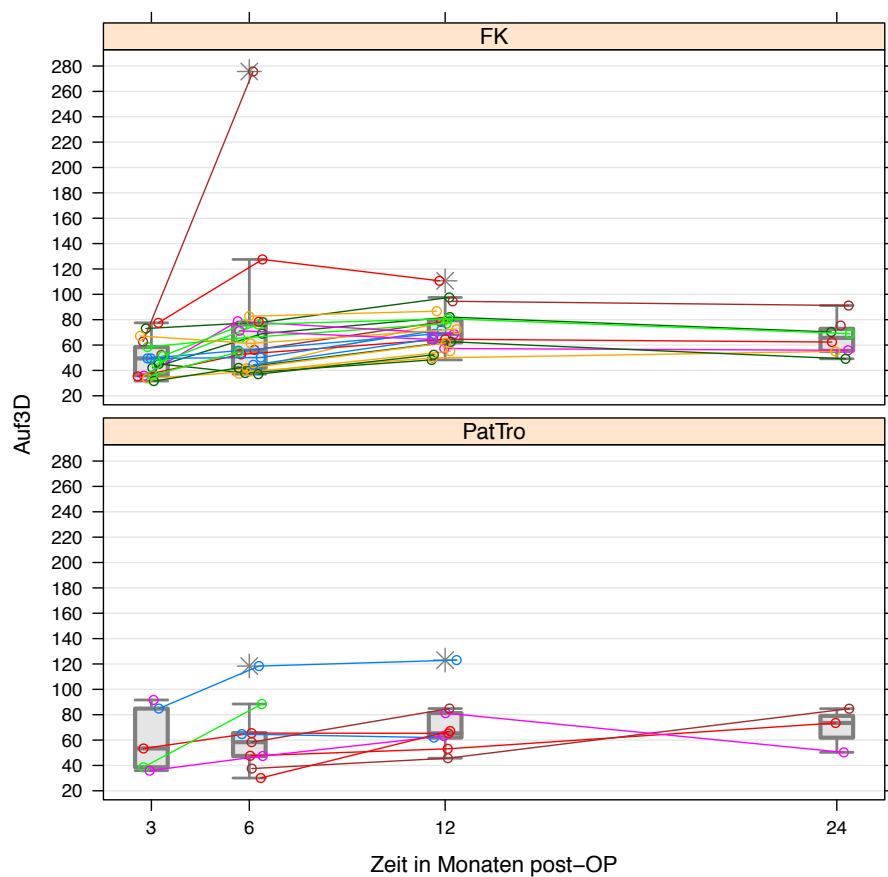


Abb. 12: Individuelle Verläufe der Defektauffüllung im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Auffüllung in %)

Tab. 15: Defektauffüllung (in %) in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	31,6	37,0	48,3	49,2
Mittelwert	49,8	67,6	71,7	66,0
Median	49,5	55,6	68,7	65,7
Maximum	77,5	276,0	111,0	91,2
Standardabweichung	14,0	46,3	15,8	13,5
n	17	27	23	8
PatTro				
Minimum	35,9	30,1	45,7	50,3
Mittelwert	60,8	62,0	71,7	69,5
Median	53,4	58,3	65,3	73,5
Maximum	91,6	118,0	123,0	84,7
Standardabweichung	26,0	27,3	22,8	17,6
n	5	9	9	3

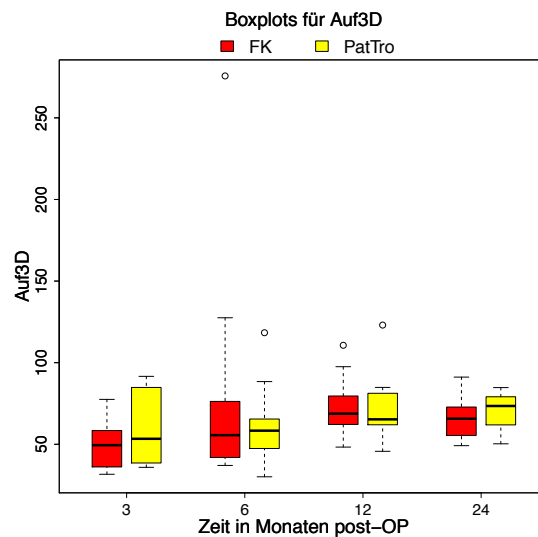


Abb. 13: Defektauffüllung im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Defektauffüllung in %)

3.6.1 Veränderungen der Defektauffüllung

Ausgehend von im Mittel 49,80% (n=17) nach drei Monaten stieg die absolute Defektauffüllung in der FK-Gruppe nach sechs Monaten um 27,90% (n=16), nach zwölf Monaten um 25,30% und nach 24 Monaten um 24,30%. Es zeigte sich eine ansteigende relative Zuwachsrates im zeitlichen Verlauf (6-Monate-FU: 54,0%; 12-Monate-FU: 56,0%; 24-Monate-FU: 58,7%). Dass sich hier die Werte gegenläufig entwickelten, also die absoluten Zuwächse abnahmen, die relativen jedoch zunahmen, lag an den sich parallel ändernden Fallzahlen.

In der PatTro-Gruppe stieg die durchschnittliche absolute Defektauffüllung von 60,8% (n=5) um 26,80% nach sechs Monaten (n=4), nach zwölf Monaten um 16,80% (n=4). Bei dem einen Patienten, bei dem eine Verlaufsaussage nach 24 Monaten möglich war, stellte sich eine abnehmende Defektauffüllung ein (-41,3%). Dabei zeigten sich abnehmende relative Zuwachsrates (6-Monate-FU: 56,0%; 12-Monate-FU: 33,1%; 24-Monate-FU: -45,1%) (s. Tab. 16 und Abb. 14).

Tab. 16: Absolute (in %) und (in Klammern aufgeführte) relative Defektauffüllung (in %) – ausgehend von der Defektauffüllung im 3-Monate-FU – in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden)

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	31,6	-7,18 (-15,90)	3,15 (6,99)	12,60 (20,1)
Mittelwert	49,8	27,90 (54,0)	25,30 (56,0)	24,30 (58,7)
Median	49,5	13,90 (40,60)	26,90 (46,90)	24,0 (63,5)
Maximum	77,5	213,0 (339,0)	42,30 (97,90)	38,90 (77,0)
Standardabweichung	14,0	52,0 (83,80)	11,90 (31,5)	8,46 (19,2)
n	17	16	14	7
PatTro				
Minimum	35,9	11,60 (22,7)	-10,40 (-11,3)	-41,3 (-45,1)
Mittelwert	60,8	26,80 (56,0)	16,80 (33,1)	-41,3 (-45,1)
Median	53,4	22,80 (35,9)	19,60 (33,7)	-41,3 (-45,1)
Maximum	91,6	49,90 (129,0)	38,20 (76,3)	-41,3 (-45,1)
Standardabweichung	26,0	18,50 (49,9)	21,10 (36,9)	NA (NA)
n	5	4	4	1

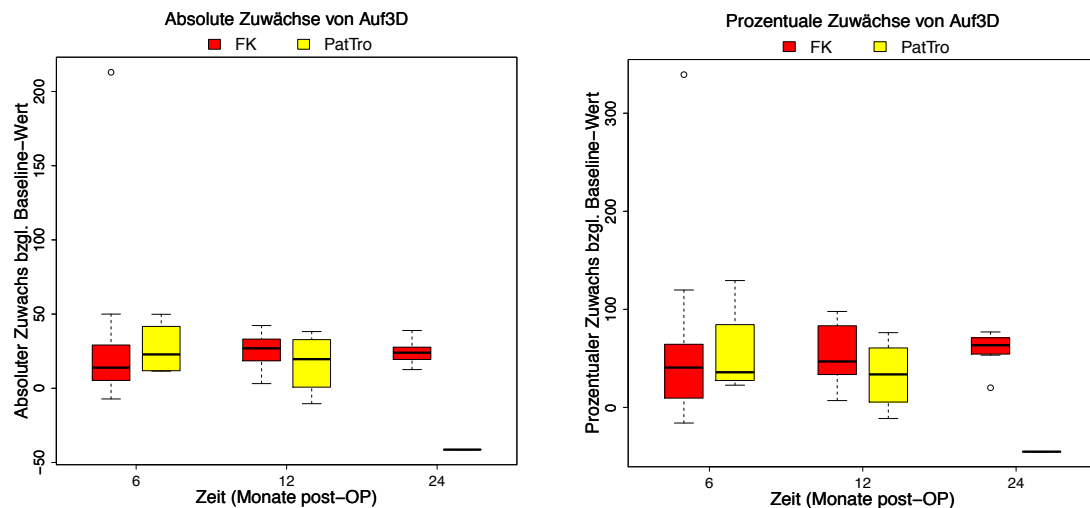


Abb. 14: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Defektauffüllung – ausgehend von der Defektauffüllung im 3-Monate-FU – im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der Defektauffüllung absolut bzw. relativ)

Die Inferenzanalyse erbrachte folgende Ergebnisse: Die Defektauffüllung war unabhängig von der Lokalisation ($p = 0,83$), jedoch bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Defektauffüllung und Zeit ($p = 0,001$), so dass davon auszugehen war, dass es im zeitlichen Verlauf zu einer signifikanten Defektauffüllung gekommen war. Allerdings konnte zwischen den beiden Gruppen (FK- und PatTro-Gruppe) im zeitlichen Trend kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, da beim Interaktionseffekt zwischen Lokalisation und Zeit ein p-Wert von 0,77 zu verzeichnen war.

Mit Hilfe der linearen Regression wurde der Einfluss der Merkmale Patientenalter und BMI auf die Defektauffüllung bestimmt. Nach sechs und zwölf Monaten konnte keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Merkmalen und der Defektauffüllung verzeichnet werden. Jedoch bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Defektauffüllung ($p = 0,01$) sowie Patientenalter und Defektauffüllung ($p = 0,02$) nach 24 Monaten (s. Tab. 17).

Tab. 17: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die Defektauffüllung im zeitlichen Verlauf

	BMI	Patientenalter
6 Monate	1,0	0,61
12 Monate	0,31	1,0
24 Monate	0,01	0,02

Der Pearson-Korrelationskoeffizient erbrachte in beiden Lokalisationsgruppen zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Defektauffüllung und dem klinischen Ergebnis (s. Tab. 18).

Tab. 18: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Defektauffüllung und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisierung (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,6	0,94
12 Monate	0,35	0,58
24 Monate	0,62	NA

3.7 Signalunterschied (CNR) zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in der T2-Wichtung

Die individuellen Verläufe des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses im zeitlichen Verlauf abhängig von der jeweiligen Defektlokalisierung sind in Abb. 15 dargestellt. Es ließ sich erkennen, dass es in beiden Gruppen frühzeitig zu einer Abnahme des Signalunterschiedes zwischen Implantat und Umgebungsknorpel gekommen war bzw. sich das Transplantat in seiner Signalintensität dem Umgebungsknorpel anpasste.

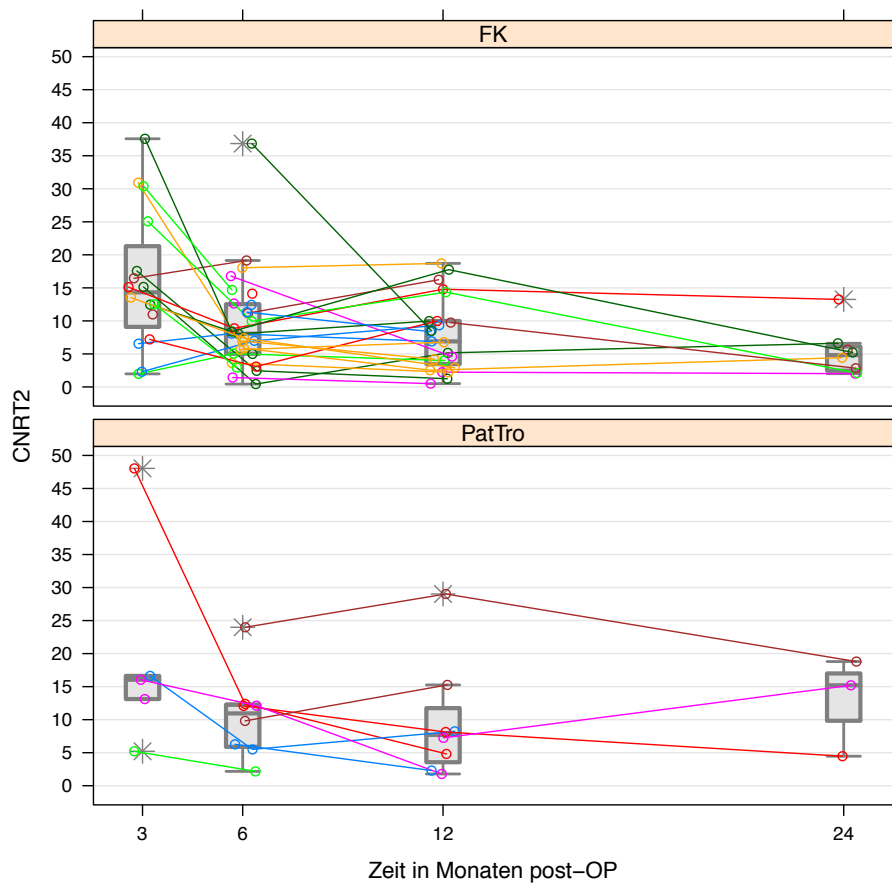


Abb 15: Individuelle Verläufe des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: CNR-Wert)

In der statistischen Zusammenfassung der Messwerte in der T2-Wichtung ergaben sich bezüglich des Signalunterschiedes folgende Ergebnisse:

Im Durchschnitt betrug die CNR in der FK-Gruppe nach drei Monaten 16,0 (n=16), nach sechs Monaten 9,55 (n=28), nach zwölf Monaten 7,87 (n=23) und nach 24 Monaten 5,26 (n=8).

In der PatTro-Gruppe betrug die CNR nach drei Monaten durchschnittlich 19,80 (n=5), nach sechs Monaten 10,50 (n=8), nach zwölf Monaten 9,60 (n=8) und 24 Monate später 12,80 (n=3).

Folglich kam es zu einem Angleichen des Implantates an den gesunden Knorpel. In der FK-Gruppe konnte die Angleichung bis zum 24-Monate-FU bzw. in der PatTro-Gruppe bis zum 12-Monate-FU gesehen werden. In dieser Gruppe stieg dann der Signalunterschied vom 12- zum 24-Monate-FU wieder an. Insgesamt konnte zu keinem Zeitpunkt eine komplette Angleichung zwischen Implantat und umgebenden Knorpel verzeichnet werden (s. Tab. 19 und Abb. 16).

Tab. 19: Signalunterschied (CNR) in der T2-Wichtung zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	1,98	0,44	0,50	2,01
Mittelwert	16,00	9,55	7,87	5,26
Median	14,30	8,06	6,90	4,83
Maximum	37,60	36,80	18,70	13,20
Standardabweichung	10,30	7,32	5,45	3,64
n	16	28	23	8
PatTro				
Minimum	5,21	2,17	1,78	4,47
Mittelwert	19,80	10,50	9,60	12,80
Median	16,0	10,90	7,69	15,20
Maximum	48,0	24,0	29,0	18,80
Standardabweichung	16,4	6,58	8,92	7,45
n	5	8	8	3

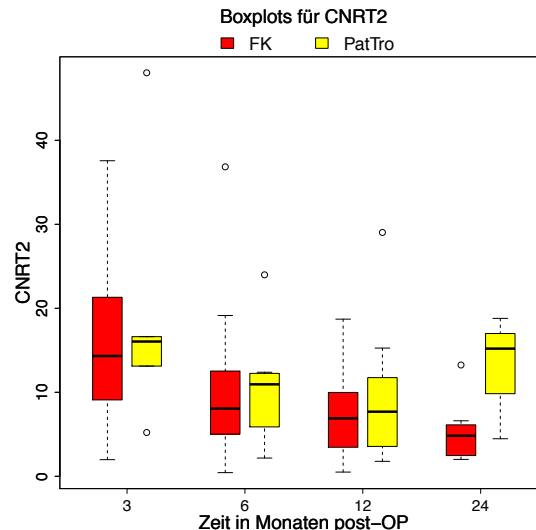


Abb. 16: CNR-Werte in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: CNR-Wert)

3.7.1 Veränderungen des Signalunterschiedes zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in der T2-Wichtung

Ob sich das Implantat im zeitlichen Verlauf dem Umgebungsknorpel in seiner Intensität anpasste, wurde in Bezug auf den Wert im 3-Monate-FU untersucht: Ausgehend von einer durchschnittlichen CNR von 16,0 nach drei Monaten in der FK-Gruppe kam es im weiteren zeitlichen Verlauf zu einer kontinuierlichen Abnahme der CNR. So zeigte sich nach sechs Monaten im Durchschnitt eine Abnahme von 8,90 bzw. 20,8% (n=15), nach zwölf Monaten von 6,75 bzw. 0,5% (n=13) und nach 24 Monaten von 15,90 bzw. 67,4% (n=7).

Auch in der PatTro-Gruppe ließ sich eine Abnahme der CNR nachweisen. Ausgehend von einer durchschnittlichen CNR von 19,80 nach drei Monaten (n=5) reduzierte sich die CNR nach sechs Monaten um 13,40 bzw. 56% (n=4) und nach zwölf Monaten um durchschnittlich 17,90 bzw. 68,5% (n=4). Nur ein Patient konnte im 24-Monate-FU in der PatTro-Gruppe berücksichtigt werden; bei diesem war es im Vergleich zum 3-Monate-FU zu einer Zunahme der Signalunterschiede gekommen.

Insgesamt konnte in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf die Angleichung der Signalintensität des Implantates zum gesunden Knorpel festgestellt werden (eine Ausnahme bildete die Follow-up-Untersuchung nach 24 Monaten in der PatTro-Gruppe) (s. Tab. 20 und Abb. 17).

Tab. 20: Absolute und (in Klammern aufgeführte) relative Veränderungen (in %) des Signalunterschieds in der T2-Wichtung - ausgehend vom Signalunterschied im 3-Monate-FU - in Abhängigkeit von Defektlokalisierung im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden)

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	1,98	-29,20 (-97,1)	-28,40 (-92,9)	-32,40 (-91,6)
Mittelwert	16,00	-8,90 (-20,80)	-6,75 (-0,5)	-15,90 (-67,4)
Median	14,30	-6,24 (-51,70)	-2,48 (-19,90)	-10,80 (-74,2)
Maximum	37,60	4,68 (203,0)	7,04 (305,0)	-1,86 (-12,3)
Standardabweichung	10,30	10,20 (88,50)	10,30 (107,0)	11,30 (27,3)
n	16	15	13	7
PatTro				
Minimum	5,21	-35,60 (-74,2)	-43,20 (-90,0)	2,08 (15,9)
Mittelwert	19,80	-13,40 (-56,0)	-17,90 (-68,5)	2,08 (15,9)
Median	16,0	-7,52 (-62,6)	-11,30 (-69,7)	2,08 (15,9)
Maximum	48,0	-3,04 (-24,5)	-5,87 (-44,7)	2,08 (15,9)
Standardabweichung	16,4	15,20 (22,0)	17,20 (24,3)	NA
n	5	4	4	1

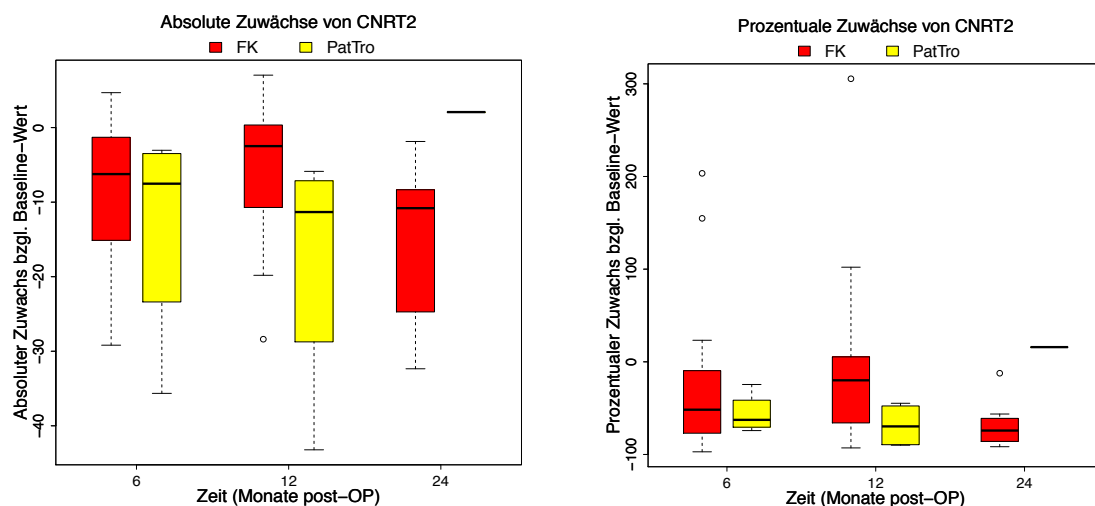


Abb 17: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Signalunterschiede zwischen Implantat und Umgebungsknorpel – ausgehend von der CNR T2 im 3-Monate-FU – im zeitlichen Verlauf getrennt nach Defektlokalisierung (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der CNR absolut bzw. in Prozent)

Die Inferenzanalyse nach Brunner & Langer führte zu folgenden Ergebnissen: Der Verlauf des Signalunterschiedes in der T2-Wichtung ergab weder für die Lokalisation ($p = 0,73$) noch für die Zeit ($p = 0,21$) einen statistischen Zusammenhang. Auch der Interaktionseffekt zwischen Lokalisation und Zeit blieb ohne Einfluss hierauf ($p = 0,76$).

Ebenso ohne Einfluss auf den Verlauf des Signalunterschiedes blieben der BMI und das Patientenalter (Holm-adjustierte p-Werte $>0,05$ in der linearen Regressionsanalyse; s. Tab. 21).

Tab. 21: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die CNR in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf

	BMI	Patientenalter
6 Monate	1,0	0,86
12 Monate	1,0	0,1
24 Monate	1,0	1,0

Bezugnehmend auf einen möglichen signifikanten Zusammenhang zwischen der CNR in der T2-Wichtung und dem Lysholm-Score ließen sich mittels Pearsons Korrelationskoeffizienten folgende Ergebnisse feststellen:

In keiner der Follow-up-Untersuchungen in beiden Gruppen zeigte sich bei p-Werten teilweise deutlich $>0,05$ ein statistisch signifikanter Zusammenhang, wodurch der Signalunterschied und das klinische Ergebnis (gemessen am Lysholm-Score) unabhängig voneinander blieben (s. Tab. 22).

Tab. 22: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen CNR T2 und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,94	0,25
12 Monate	0,84	0,9
24 Monate	0,94	NA

3.8 Signalunterschied (CNR) zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in der 3D-Akquisition

Die individuellen Verläufe des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses im zeitlichen Verlauf, abhängig von der jeweiligen Defektlokalisation, sind in Abb. 18 dargestellt. Es ließ sich erkennen, dass es zwischen dem 3- und 12-Monate-FU insgesamt hauptsächlich zu einem Abfall des Signalunterschiedes in der FK-Gruppe kam und die Werte dann bis zum 24-Monate-FU überwiegend in etwa gleich blieben bzw. vereinzelt auch wieder anstiegen.

In der PatTro-Gruppe zeigten sich die beobachteten Signalunterschiede im zeitlichen Verlauf im Wesentlichen gleichbleibend.

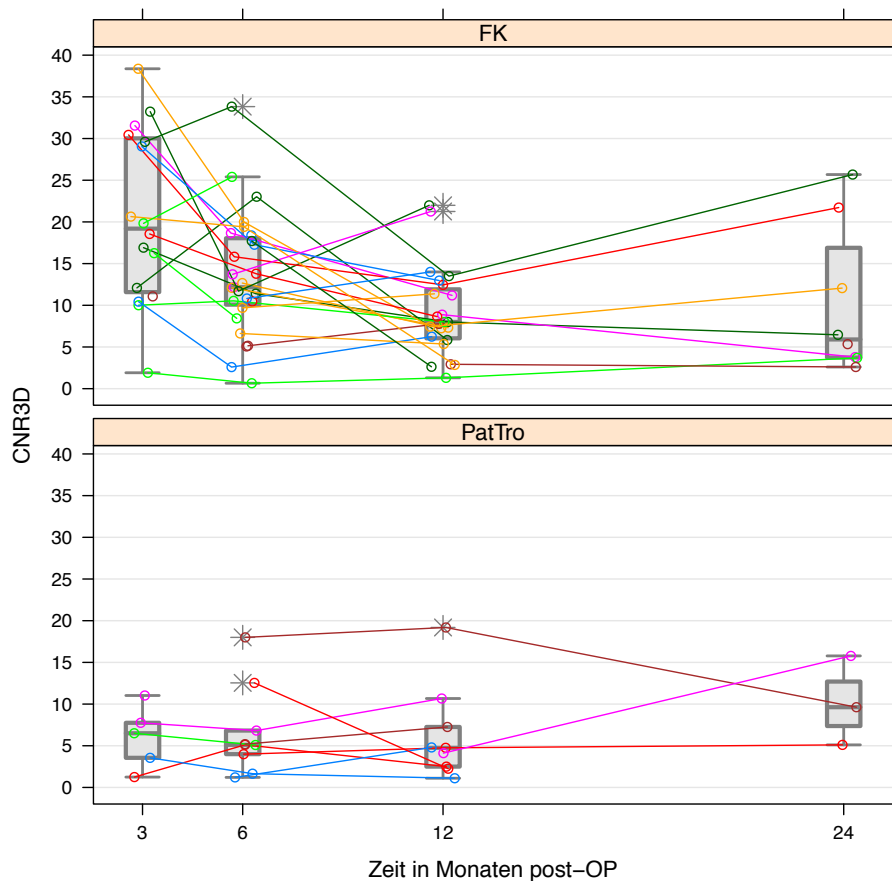


Abb 18: Individuelle Verläufe des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: CNR-Wert)

In der 3D-Akquisition ließen sich für die CNR folgende statistische Ergebnisse bestimmen (s. Tab. 23 und Abb. 19): Der durchschnittliche Wert der CNR in der FK-

Gruppe nach drei Monaten betrug 20,60 (n=16), nach sechs Monaten 13,60 (n=27), nach zwölf Monaten 9,09 (n=23) und nach 24 Monaten schließlich 10,20 (n=8).

In der PatTro-Gruppe betrug der durchschnittliche Dreimonatswert 6,02 (n=5), nach sechs Monaten 6,62 (n=9), nach zwölf Monaten 6,29 (n=9) und nach 24 Monaten 10,20 (n=3).

Damit glich sich das Implantat dem Umgebungsknorpel im zeitlichen Verlauf bis zum 12-Monate-FU an, ohne allerdings die gleiche Signalintensität des Umgebungsknorpels zu erreichen. Bis zum 24-Monate-FU kam es zu einem diskreten Anstieg der CNR. Demgegenüber kam es in der PatTro-Gruppe zu einer Vergrößerung des Abstandes der Signalintensitäten im zeitlichen Verlauf.

Tab. 23: Signalunterschied (CNR) in der 3D-Akquisition zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	1,91	0,65	1,30	2,60
Mittelwert	20,60	13,60	9,09	10,20
Median	19,20	12,20	8,0	5,90
Maximum	38,40	33,80	22,0	25,70
Standardabweichung	10,40	7,23	5,31	8,90
n	16	27	23	8
PatTro				
Minimum	1,25	1,21	1,11	5,11
Mittelwert	6,02	6,62	6,29	10,20
Median	6,50	5,11	4,75	9,62
Maximum	11,0	18,0	19,20	15,80
Standardabweichung	3,78	5,39	5,63	5,36
n	5	9	9	3

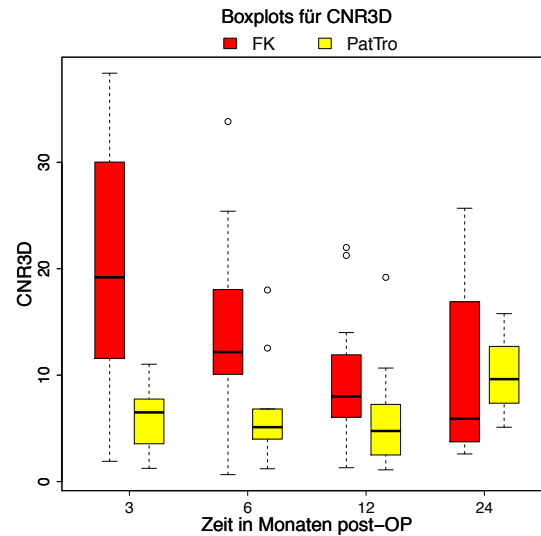


Abb. 19: CNR-Werte in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: CNR-Wert)

3.8.1 Veränderungen des Signalunterschiedes zwischen Implantat und Umgebungsknopfel in der 3D-Akquisition

Wie sich das Implantat im zeitlichen Verlauf veränderte und sich möglicherweise dem Umgebungsknopfel in seiner Intensität anpasste, wurde – in Bezug zum 3-Monate-FU – untersucht (s. Tab. 24 und Abb. 20): Vom Drei-Monatswert (20,60; n=16) fiel der Wert innerhalb der FK-Gruppe bis zum 6-Monate-FU um 5,76 bzw. 23,80% durchschnittlich ab (n=15), bis zum 12-Monate-FU um 12,20 bzw. 54,1% (n=14) und bis zum 24-Monate-FU um 9,35 bzw. 25,9% (n=6). Zusammenfassend kam es in der FK-Gruppe zu einer zunehmenden Signalangleichung des Implantats zum Umgebungsknopfel bis zum 12-Monate-FU; bis zum 24-Monate-FU ließ sich ein geringfügiger Anstieg des Signalunterschieds feststellen.

In der PatTro-Gruppe zeigte sich insgesamt ein gleichbleibendes Signalverhalten zwischen Implantat und Umgebungsknopfel.

Tab. 24: Absolute und (in Klammern aufgeführte) relative Veränderungen (in %) des Signalunterschieds in der 3D-Akquisition – ausgehend vom Signalunterschied im 3-Monate-FU – in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	1,91	-21,50 (-75,2)	-30,90 (-86,2)	-26,30 (-76,5)
Mittelwert	20,60	-5,76 (-23,80)	-12,20 (-54,1)	-9,35 (-25,9)
Median	19,20	-5,52 (-40,60)	-10,60 (-53,9)	-8,59 (-45,2)
Maximum	38,40	10,90 (90,50)	-0,61 (-20,1)	1,78 (93,3)
Standardabweichung	10,40	9,14 (43,80)	8,24 (18,6)	9,42 (63,3)
n	16	15	14	6
PatTro				
Minimum	1,25	-1,90 (-53,5)	-6,91 (-68,90)	4,75 (43,1)
Mittelwert	6,02	-0,09 (55,8)	-1,3 (1,68)	4,75 (43,1)
Median	6,50	-1,17 (-16,8)	-0,6 (-12,60)	4,75 (43,1)
Maximum	11,0	3,87 (310,0)	2,91 (101,00)	4,75 (43,1)
Standardabweichung	3,78	2,67 (171,0)	4,36 (82,10)	NA
n	5	4	4	1

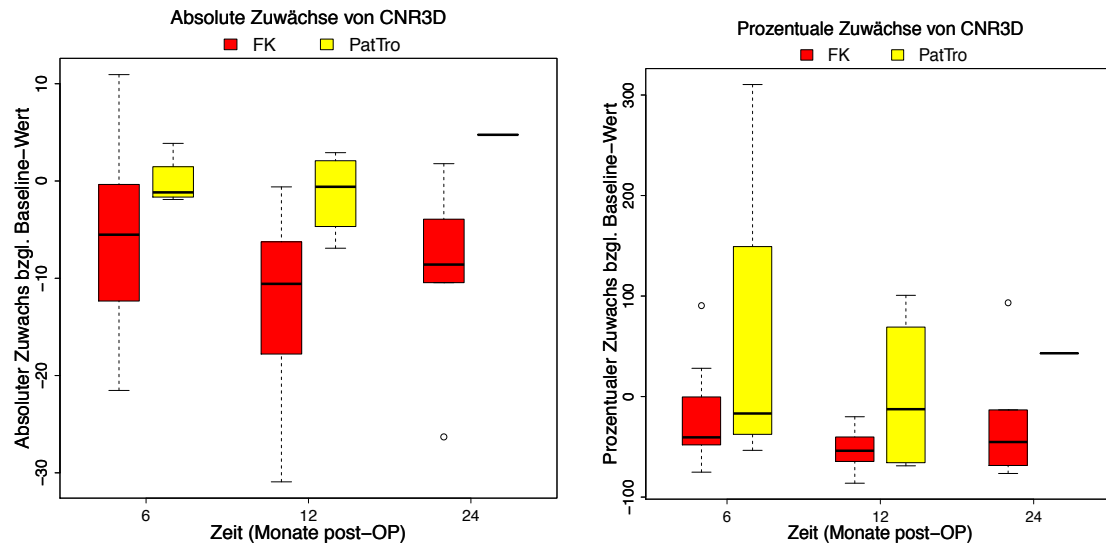


Abb 20: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Signalunterschiede zwischen Implantat und Umgebungsknorpel - ausgehend von der CNR in der 3D-Akquisition im 3-Monate-FU - im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der CNR absolut bzw. in Prozent)

Die Inferenzanalyse ergab folgende Zusammenhänge:

Mit einem p-Wert von 0,01 konnte ein signifikanter Einfluss der Defektlokalisation auf den Signalunterschied in der 3D-Akquisition festgestellt werden.

Hinsichtlich der Zeit zeigte sich keine Signifikanz (p-Wert von 0,06).

Der Interaktionseffekt zwischen Lokalisation und Zeit mit einem p-Wert von 0,21 stellt sich als nicht signifikant dar, d.h. zwischen den zwei Lokalisationen (FK und PatTro) gab es im zeitlichen Trend des Signalunterschieds des Implantats zum Umgebungsknorpel keinen signifikanten Unterschied.

Ebenso ohne signifikanten Einfluss auf den Verlauf des Signalunterschiedes blieben der BMI und das Patientenalter (Holm-adjustierte p-Werte $>0,05$ in der linearen Regressionsanalyse; s. Tab. 25).

Tab. 25: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die CNR in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf

	BMI	Patientenalter
6 Monate	0,93	0,96
12 Monate	0,45	0,81
24 Monate	0,93	0,96

Nach Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten konnte mit p-Werten $>0,05$ kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Signalunterschied und Lysholm-Score gefunden werden, wodurch sich schlussfolgern ließ, dass der Signalunterschied das klinische Ergebnis nicht beeinflusste (s. Tab. 26).

Tab. 26: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen CNR 3D und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,64	0,53
12 Monate	0,71	0,5
24 Monate	0,93	NA

3.9 Signalhomogenität des Implantats in der T2-Sequenz

Für die strukturelle Homogenität des Implantats im Vergleich zum Umgebungsknorpel in der T2-Sequenz ließen sich folgende Werte erheben (s. Abb. 21, Tab. 27 und Abb. 22):

In der FK-Gruppe betrug der durchschnittliche Dreimonatswert 1,25 (n=16). Nach sechs Monaten lag der Durchschnittswert bei 1,10 (n=28), nach zwölf Monaten stieg der Wert auf durchschnittlich 1,44 (n=23) an und lag bei der 24-Monatsmessung bei 1,33 (n=8).

In der PatTro-Gruppe ergab sich nach drei Monaten ein Durchschnittswert von 0,99 (n=5). Danach stieg der Wert kontinuierlich an: Nach sechs Monaten lag er bei 1,44 (n=8), nach zwölf Monaten bei 1,45 (n=8) und nach 24 Monaten bei 1,70 (n=3).

Zusammenfassend konnte die Signalhomogenität von gesundem Knorpel, gemessen an der Streuung der Signalintensitätswerte, weder in der FK- noch in der PatTro-Gruppe erreicht werden. Lediglich im 3-Monate-FU der PatTro-Gruppe zeigte sich bei einer CNR von 0,99 eine nahezu gleiche Signalintensität des Implantats wie beim Umgebungsknorpel.

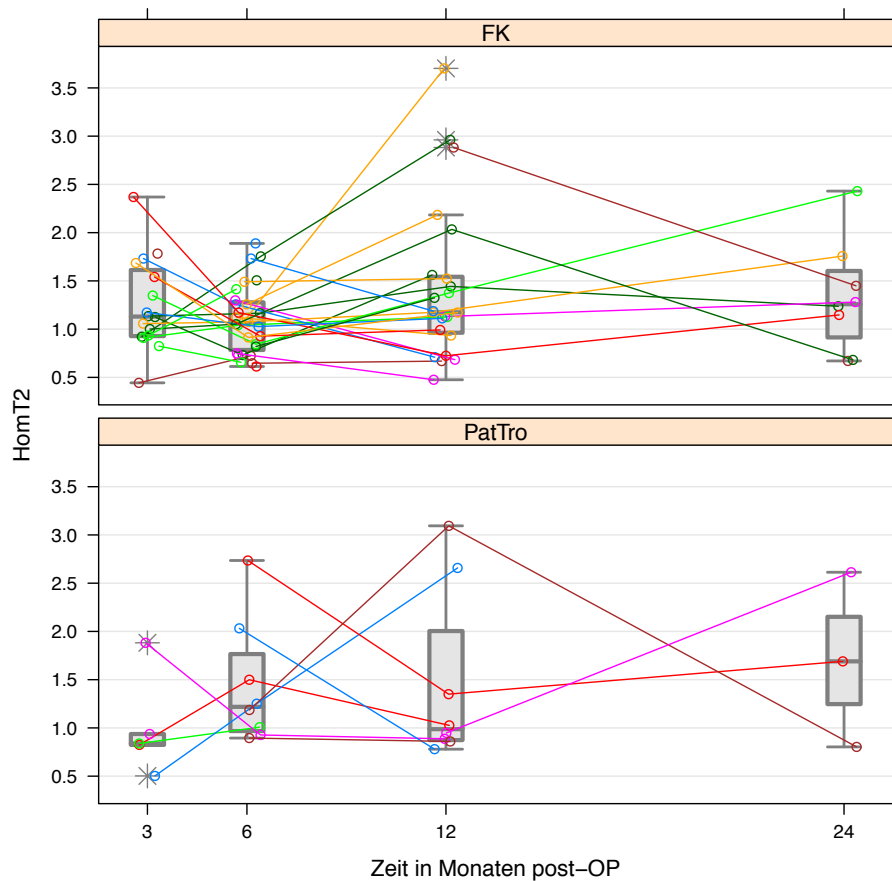


Abb 21: Individuelle Verläufe der Homogenität des Implantats in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisierung (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Homogenität)

Tab. 27: Homogenität des Implantats im Vergleich zum Umgebungsknorpel in der T2-Wichtung in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	0,44	0,61	0,48	0,67
Mittelwert	1,25	1,10	1,44	1,33
Median	1,13	1,06	1,17	1,26
Maximum	2,37	1,89	3,70	2,43
Standardabweichung	0,47	0,35	0,81	0,57
n	16	28	23	8
PatTro				
Minimum	0,50	0,9	0,78	0,80
Mittelwert	0,99	1,44	1,45	1,70
Median	0,84	1,22	0,99	1,69
Maximum	1,88	2,74	3,09	2,61
Standardabweichung	0,52	0,64	0,90	0,91
n	5	8	8	3

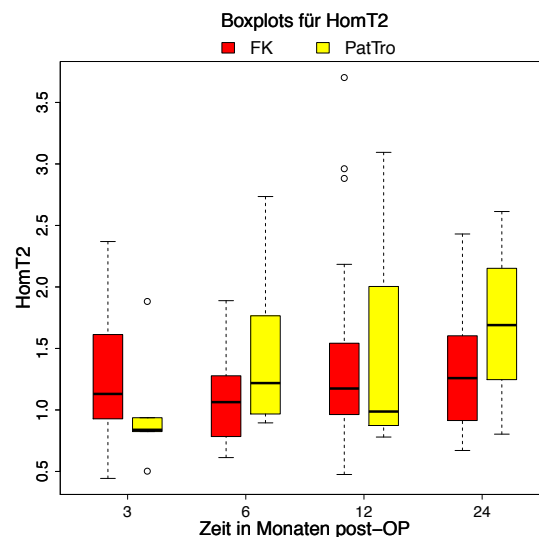


Abb. 22: Homogenität des Implantats in der T2-Sequenz im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Wert für die Homogenität)

3.9.1 Veränderungen der Signalhomogenität des Implantats in der T2-Wichtung

Bei der Auswertung der Homogenität in der T2-Sequenz ließen sich folgende durchschnittliche absolute bzw. prozentuale Zuwächse verzeichnen, ausgehend vom 3-Monats-Wert (s. Tab. 28 und Abb. 23):

In der FK-Gruppe (3-Monats-Wert 1,25 (n=16)) fiel der Wert zunächst um 0,16 bzw. 2,67% (n=15), um dann nach zwölf Monaten um durchschnittlich 0,11 bzw. 22,2% (n=13) und nach 24 Monaten um 0,03 bzw. 14,9% (n=7) anzusteigen.

Ausgehend von durchschnittlich 0,99 (n=5) nach drei Monaten in der PatTro-Gruppe stieg die Homogenität stetig an. Nach sechs Monaten ergab sich zunächst ein Anstieg um durchschnittlich 0,16 bzw. 50,10% (n=4) und um 0,34 bzw. 100% (n=4) nach zwölf Monaten. Im 24-Monats-FU konnte nur bei einem Patienten der Verlauf der Signalhomogenität untersucht werden; hier zeigte sich eine Zunahme von 1,68 bzw. 179%.

Tab. 28: Absolute und (in Klammern aufgeführte) relative Veränderungen (in %) der Signalhomogenität in der T2-Wichtung - ausgehend von der Homogenität im 3-Monats-FU - in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	0,44	-1,2 (-50,60)	-1,65 (-69,4)	-1,22 (-51,6)
Mittelwert	1,25	-0,16 (-2,67)	0,11 (22,2)	0,03 (14,9)
Median	1,13	-0,15 (-12,40)	0,12 (11,1)	0,10 (9,0)
Maximum	2,37	0,83 (90,30)	2,04 (221,0)	1,08 (80,3)
Standardabweichung	0,47	0,52 (42,40)	0,95 (76,6)	0,76 (51,6)
n	16	15	13	7
PatTro				
Minimum	0,50	-0,96 (-50,60)	-0,99 (-52,9)	1,68 (179)
Mittelwert	0,99	0,16 (50,10)	0,34 (100,0)	1,68 (179)
Median	0,84	0,42 (51,0)	0,11 (12,8)	1,68 (179)
Maximum	1,88	0,75 (149,0)	2,16 (429,0)	1,68 (179)
Standardabweichung	0,52	0,79 (85,40)	1,32 (221,0)	NA
n	5	4	4	1

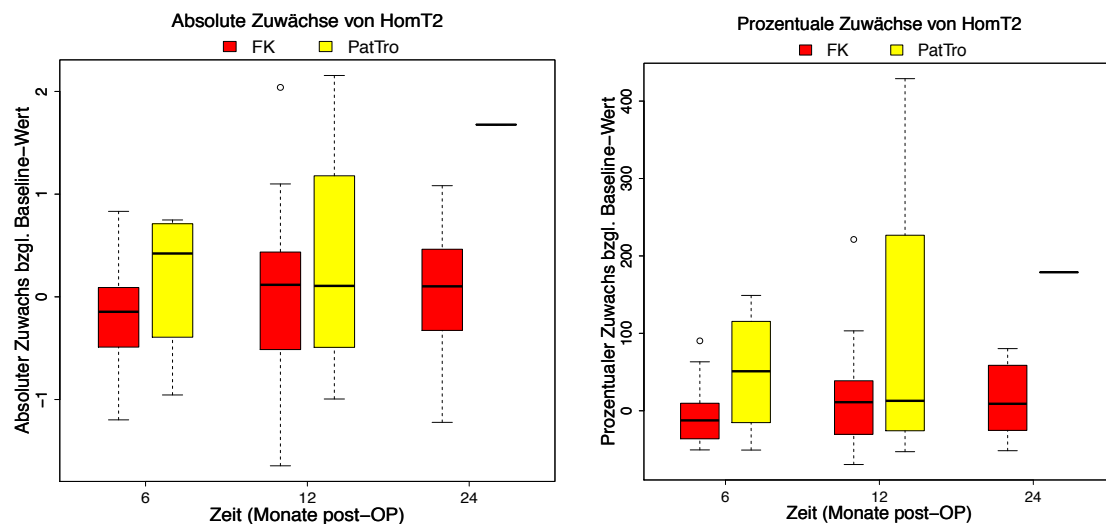


Abb 23: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Signalhomogenität des Implantats – ausgehend von der Homogenität in der T2-Wichtung im 3-Monate-FU – im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der Homogenität absolut bzw. in Prozent)

Die Inferenzanalyse ergab weder bei der Defektlokalisation ($p = 0,63$) noch bei der Zeit ($p = 0,85$) einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Signalhomogenität in der T2-Sequenz. Auch ein Interaktionseffekt zwischen Lokalisation und Zeit ($p = 0,16$) ließ sich nicht nachweisen, so dass zwischen den beiden Defektlokalisationen im zeitlichen Verlauf bezogen auf das Merkmal Signalhomogenität kein Unterschied bestand.

In der linearen Regressionsanalyse bezüglich des Patientenalters und des BMI konnte mit Holm-adjustierten p-Werten $>0,05$ kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden (s. Tab. 29).

Tab. 29: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die Homogenität in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf

	BMI	Patientenalter
6 Monate	1,0	1,0
12 Monate	1,0	1,0
24 Monate	0,68	1,0

Der Pearson-Korrelationskoeffizient bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Signalhomogenität des Implantats und Lysholm-Score konnte keinen signifikanten statistischen Zusammenhang nachweisen, so dass das klinische Ergebnis unabhängig von der Signalhomogenität war (s. Tab. 30).

Tab. 30: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Homogenität in der T2-Wichtung und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,4	0,99
12 Monate	0,55	0,99
24 Monate	0,16	NA

3.10 Signalhomogenität des Implantats in der 3D-Akquisition

Bei der Untersuchung, welche Signalhomogenität das Implantat im Vergleich zum Umgebungsknorpel in der 3D-Akquisition erreichte, ließen sich folgende Ergebnisse feststellen (s. Abb. 24, Tab. 31 und Abb. 25):

In der FK-Gruppe erreichte die Homogenität nach drei Monaten einen durchschnittlichen Wert von 1,56 (n=17). Nach sechs Monaten war der Durchschnittswert auf 1,33 (n=27) abgefallen, lag dann nach zwölf Monaten bei 1,38 (n=23) und stieg im 24-Monate-FU auf durchschnittlich 1,52 (n=8) an.

In der PatTro-Gruppe betrugen sowohl der Dreimonatswert (n=5) als auch der Sechsmonatswert (n=9) 0,91. Nach zwölf Monaten stieg der Wert auf 1,36 (n=9) an und lag schließlich nach 24 Monaten bei 2,34 (n=3).

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Gruppen die Signalhomogenität des Transplantats zu keinem Zeitpunkt gleich der des Umgebungsknorpels, wobei sie sich in der PatTro-Gruppe im zeitlichen Verlauf zunehmend deutlich von der des Umgebungsknorpels unterschied.

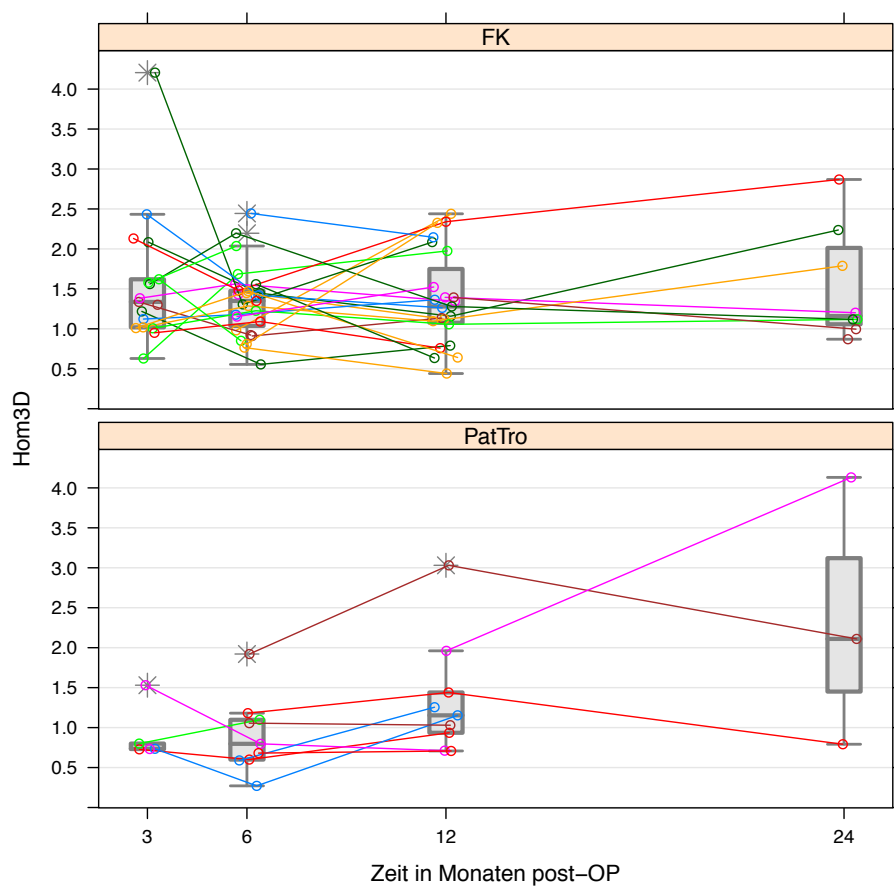


Abb 24: Individuelle Verläufe der Homogenität des Implantats in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Homogenität)

Tab. 31: Homogenität des Implantats im Vergleich zum Umgebungsknorpel in der 3D-Akquisition in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	0,63	0,56	0,44	0,87
Mittelwert	1,56	1,33	1,38	1,52
Median	1,34	1,35	1,28	1,16
Maximum	4,21	2,44	2,44	2,87
Standardabweichung	0,83	0,43	0,58	0,71
n	17	27	23	8
PatTro				
Minimum	0,73	0,27	0,71	0,79
Mittelwert	0,91	0,91	1,36	2,34
Median	0,74	0,8	1,15	2,11
Maximum	1,53	1,92	3,03	4,13
Standardabweichung	0,35	0,48	0,74	1,68
n	5	9	9	3

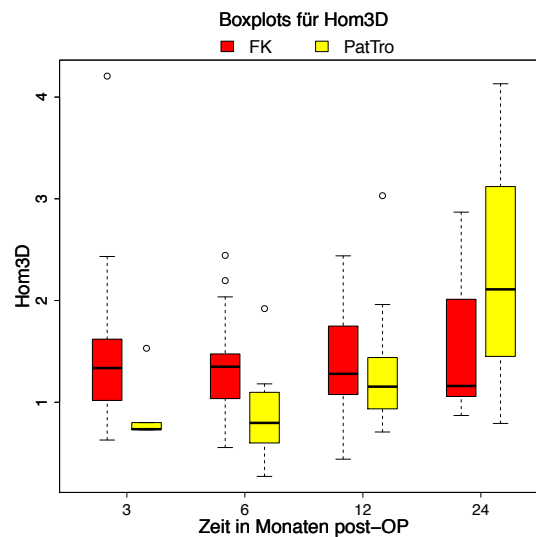


Abb. 25: Homogenität des Implantats in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Wert für die Homogenität)

3.10.1 Veränderungen der Signalhomogenität des Implantats in der 3D-Akquisition

Ausgehend von der Follow-up-Untersuchung nach drei Monaten mit durchschnittlich 1,56 (n=17), veränderte sich die Homogenität in der 3D-Akquisition in der FK-Gruppe um -0,22 bzw. 3,71% (n=16), nach zwölf Monaten um durchschnittlich -0,25 bzw. 0,68% (n=14) und abschließend nach 24 Monaten um 0,08 bzw. 5,98% (n=7).

In der PatTro-Gruppe fiel der durchschnittliche Wert vom 3-Monate-FU (0,91; n=5) zum 6-Monate-FU um 0,26 bzw. um 22,9% (n=4); nach zwölf Monaten zeigte sich ein Anstieg um durchschnittlich 0,26 bzw. 49,90% (n= 4).

Zusammenfassend zeigten sich in beiden Gruppen weitestgehend kleine absolute Veränderungen (s. Tab. 32 und Abb. 26)

Tab. 32: Absolute und (in Klammern aufgeführte) relative Veränderungen (in %) der Signalhomogenität in der 3D-Akquisition – ausgehend von der Homogenität im 3-Monate-FU – in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
FK				
Minimum	0,63	-2,90 (-69,0)	-2,12 (-50,40)	-0,47 (-34,90)
Mittelwert	1,56	-0,22 (3,71)	-0,25 (0,68)	0,08 (5,98)
Median	1,34	0,1 (8,87)	-0,12 (-10,40)	0,11 (7,28)
Maximum	4,21	1,06 (68,0)	1,35 (214,0)	0,77 (75,60)
Standardabweichung	0,83	0,92 (57,0)	0,8 (66,0)	0,52 (39,60)
n	17	16	14	7
PatTro				
Minimum	0,73	-0,73 (-63,1)	-0,82 (-53,50)	3,4 (464)
Mittelwert	0,91	-0,26 (-22,9)	0,26 (49,90)	3,4 (464)
Median	0,74	-0,3 (-32,8)	0,31 (42,70)	3,4 (464)
Maximum	1,53	0,3 (37,2)	1,23 (168,0)	3,4 (464)
Standardabweichung	0,35	0,45 (44,3)	0,84 (91,50)	NA
n	5	4	4	1

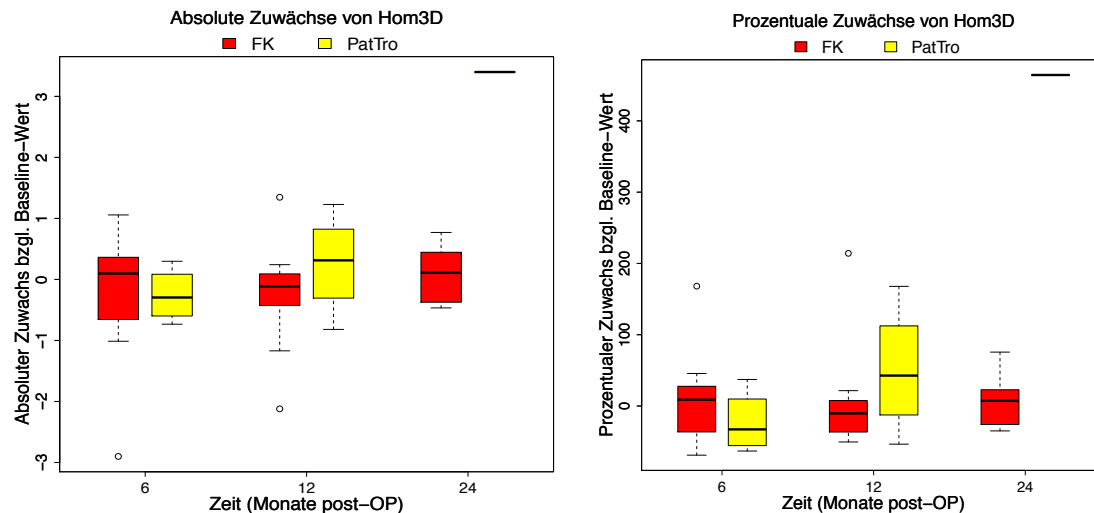


Abb 26: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Signalhomogenität des Implantats – ausgehend von der Homogenität in der 3D-Akquisition im 3-Monate-FU – im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisierung (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der Hom absolut bzw. in Prozent)

Die Inferenzanalyse erbrachte folgende Ergebnisse: Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Lokalisation und Homogenität in der 3D-Akquisition ($p = 0,08$). Bezüglich einer möglichen Abhängigkeit zwischen Zeit und Homogenität zeigte sich mit einem p-Wert von 0,051 kein signifikanter Trend, so dass hier von keinem Zusammenhang ausgegangen werden kann. Der Interaktionseffekt zwischen Lokalisation und Zeit hingegen ergab einen p-Wert von 0,02, was bedeutet, dass zwischen den beiden Defektlokalisationen im zeitlichen Verlauf in der Signalhomogenität ein statistisch signifikanter Unterschied zu finden war.

Die lineare Regressionsanalyse erbrachte folgende Ergebnisse: Weder BMI noch Patientenalter beeinflussten nach sechs und zwölf Monaten die Homogenität zwischen Transplantat und Umgebungsknorpel in der 3D-Akquisition. Allerdings war eine Signifikanz nach 24 Monaten zu verzeichnen: Hier ergaben sich sowohl für den BMI ($p = 0,018$) als auch das Patientenalter ($p = 0,003$) Holm-adjustierte p-Werte $<0,05$, wodurch nachgewiesen werden konnte, dass beide Merkmale zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die Homogenität hatten (s. Tab. 33).

Tab. 33: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die Homogenität in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf

	BMI	Patientenalter
6 Monate	1,0	1,0
12 Monate	0,72	1,0
24 Monate	0,018	0,003

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Homogenität des Transplantats zum Umgebungsknorpel und dem Lysholm-Score konnte nicht nachgewiesen werden: Die Pearson-Korrelation ergab p-Werte deutlich $>0,05$ (s. Tab. 34).

Tab. 34: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Homogenität in der 3D-Akquisition und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen)

	FK	PatTro
6 Monate	0,28	0,23
12 Monate	0,53	0,80
24 Monate	0,54	NA

4 Diskussion

Gelenkknorpelgewebe ist aufgrund seiner Avaskularität, der Immobilität der Chondrozyten sowie dessen stark eingeschränkter Teilungsfähigkeit im Erwachsenenalter im Gegensatz zu anderem Bindegewebe wie Haut oder Knochen kaum in der Lage, traumatische Defekte selbständig durch Regeneration zu reparieren. Wird Knorpel lokal geschädigt, führt dies im weiteren Verlauf zu vergrößerten degenerativen Veränderungen, die sich schon früh histologisch und biochemisch nachweisen lassen (Saris 2003). Nicht jeder unbehandelte Gelenkknorpeldefekt mündet in eine Arthrose. Ein Substanzverlust stellt jedoch immer einen präarthrotischen Zustand dar. Durch eine frühzeitige Therapie ist es möglich, die morphologischen und metabolischen Veränderungen im geschädigten Knorpel teilweise günstig zu beeinflussen (Messner 1996, Saris 2003). Ziel aller stimulierenden und regenerativen Techniken ist die Bildung von Regeneratgewebe, welches sich morphologisch lückenlos in den gesunden Umgebungsknorpel einfügt.

Die Implantation autologer und in-vitro vermehrter Chondrozyten kam erstmals bei der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) zum Einsatz (Brittberg 1994). Die Chondrozyten wurden dabei als Suspension unter einen auf den Defekt genähten Periostlappen injiziert. Die matrixgekoppelte autologe Chondrozytenimplantation (MACI) ist eine Weiterentwicklung der ACI (Behrens 1999); dabei werden die in-vitro expandierten Chondrozyten auf eine dreidimensionale Kollagen-I/III-Matrix aufgebracht. Die Matrix dient als Zellträger bei der Implantation und unterstützt die Redifferenzierung der durch Expansion dedifferenzierten Chondrozyten (Marlovits 2009, Schnabel 2002, Stenhamre 2008). Gigante et al. untersuchten die knorpeltragenden implantierten Matrices histologisch, immunhistochemisch und ultrastrukturell. Dabei wiesen sie Zellen nach, deren Marker typisch für differenzierte hyaline Chondrozyten sind (Gigante 2007). Die Matrix löst sich nach Implantation innerhalb von drei bis sechs Monaten auf (Erggelet 2008, Gikas 2008). Dabei fungiert sie auch als Barriere gegen das Einwandern von Entzündungszellen und Fibroblasten und verhindert so die Umwandlung des Regenerats in fibrinöses Gewebe (Frenkel 1997). Im Gegensatz zur ACI wird bei der MACI die Matrix nicht angenäht, sondern nur mit einer geringen Menge Fibrinkleber befestigt. Die MACI-Technik stellt im Vergleich zur ACI eine operationstechnische Vereinfachung dar. Durch das Entfallen des Periostlappens konnten Hypertrophien und Adhäsionen vermindert werden (Erggelet 2008). Auch die Spenderstellenmorbidity bei der Periostlappen-Gewinnung an der

Tibia sowie das aufwendige Annähen und Abdichten des Periostlappens entfallen bei der MACI (Erggelet 2008, Basad 2010, Zeifang 2010, Bartlett 2005b, Marlovits 2005, Marlovits 2006, Marlovits 2009).

Die MACI hat sich als zellbasierte knorpelregenerative Therapie isolierter Knorpeldefekte des Kniegelenks und am Talus etabliert. In der Literatur wurden bisher gute bis sehr gute klinische Ergebnisse beschrieben (Anders 2008, Ventura 2012). Auch im Vergleich zu anderen Therapieoptionen wie zum Beispiel der Mikrofrakturierung zeigt sich eine Überlegenheit der MACI im klinischen Ergebnis: Basad et al. untersuchten in ihrer Studie 60 Patienten mit isoliertem Knorpeldefekt des Kniegelenks, wobei 40 Patienten mit MACI und 20 Patienten mit Mikrofrakturierung behandelt wurden. Dabei zeigte die MACI-Gruppe nach zwei Jahren signifikant bessere klinische Ergebnisse bzw. einen höheren Lysholm-Score als die MF-Gruppe ($p < 0,0001$) (Basad 2010).

Zur objektiven Beurteilung von Knorpel und insbesondere des Knorpelregenerats nach Knorpelersatztherapien hat sich die MRT als wichtigstes Diagnostikum etabliert. So können Knorpeldefekte mit einer Sensitivität von bis zu 94%, einer Spezifität von bis zu 99% und einer Genauigkeit von bis zu 98% detektiert werden (Potter 1998, Bredella 1999). Dabei erbringt die MRT gleich gute Ergebnisse wie simultan durchgeführte Arthroskopien (Bredella 1999, Bachmann 1999). Mit der MRT steht ein nicht-invasives und strahlungsfreies Untersuchungsverfahren zur Verfügung, um das postoperative Ergebnis nach Knorpeltherapien zu erfassen (Roberts 2003, Potter 2006). Dabei gilt als Voraussetzung die Benutzung eines hochauflösenden MRTs (Trattnig 2004, Recht 2001, Chung 2001). Mittels MRT kann das Kniegelenk zudem in seiner Gesamtheit beurteilt werden: So können neben morphologischen Befunden des Implantats auch die Umgebungsstrukturen untersucht werden. Es erlaubt eine Visualisierung der Knorpeloberfläche und -struktur sowie weiterer interner Strukturen wie Menisken und Ligamente, Dicke und Volumen des Gelenkknorpels und auch der benachbarten Subchondralregion (Trattnig 2004).

Ziel dieser einarmigen, monozentrischen und prospektiven Studie am Knie mit Defekten in patello-trochlearer und femoraler Lokalisation war es, zu messen, inwieweit es nach MACI unter objektiven MR-morphologischen Gesichtspunkten nach drei, sechs, zwölf und 24 Monaten postoperativ zu einer Signalangleichung des Regenerats zum Umgebungsknorpel gekommen war. Dabei bestand das Ziel auch darin, nachzuweisen, ob das Implantat in seiner strukturellen Homogenität der des gesunden Knorpels entsprach. Ausgemessen wurde auch, inwieweit es durch

Dickenzunahme des Regenerats zu einer Defektauffüllung gekommen war. Als weiteres Kriterium wurde beurteilt, ob sich das Regenerat lückenlos in den Umgebungsknorpel einfügte oder ob eine Lücke entstanden war. Zusätzlich wurde das Signalverhalten des subchondralen Knochens bezüglich Knocheneinwuchs und Knochenmarksödem untersucht. Die MRT-Ergebnisse wurden mit einem klinischen Score (Lysholm-Score) korreliert, um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen subjektiven und objektiven Ergebnissen bestand. Dabei wurde gleichwohl darauf verzichtet, durch die Entnahme von Biopsien Aussagen zur Qualität und histologischen Eigenschaft des Regenerates zu treffen. Zum einen bergen 1 mm breite und 10 mm tiefe Biopsiezylinder die Gefahr irreversibler osteochondraler Hebedefekte in der Regeneratzone in einem zuvor beschwerdefreien Gelenk. Außerdem wäre ein einzelnes Biopsat aus einem im Durchschnitt 4 cm² großen Gebiet nicht aussagekräftig, um die Qualität des gesamten Regenerats beurteilen zu können. Vielmehr wurden mit Hilfe der MRT Signalunterschiede zwischen umgebendem Knorpelgewebe und Implantat ermittelt, um so indirekt auf die qualitativen Eigenschaften des Regeneratgewebes zu schließen.

Ein Schwachpunkt dieser Studie ist die Vergleichbarkeit mit anderen MRT-Studien. Dies liegt zum einen daran, dass in der Literatur verschiedenste Scores für die Erhebung der klinischen und auch radiologischen Ergebnisse verwendet werden. Insbesondere der MOCART-Score hat sich hierbei mittlerweile etabliert. Dieser umfasst neun Variablen, mittels derer das Ergebnis der Knorpelersatztherapie gemessen wird (Marlovits 2006). Zum anderen muss berücksichtigt werden, dass in den vorliegenden Studien verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien definiert wurden und die Zeiträume der Follow-up-Untersuchungen unterschiedlich lang waren. Auf Grund der geringen Fallzahlen konnten in dieser Studie zudem keine Verblindungen oder Randomisierungen durchgeführt und Kontrollgruppen gebildet werden, was zu einer Einschränkung der Validität führte, so dass eine Verallgemeinerung unserer Ergebnisse nur schwer möglich ist.

Wir konnten in unserer Studie eine Angleichung des Signalunterschiedes zwischen Transplantat und gesundem Umgebungsknorpel finden; allerdings wurden im geprüften Zeitraum nicht die Werte des gesunden Knorpels erreicht. Diese Ergebnisse konnten sowohl in der T2-Wichtung als auch in der 3D-Akquisition gefunden werden. Dabei wurde der Signalunterschied in der 3D-Akquisition durch die Defektlokalisierung ($p=0,01$) beeinflusst. Die Signalhomogenität des gesunden Knorpels wurde im Regenerat nicht erreicht. Zeit und Defektlokalisierung spielten dabei keine Rolle. Jedoch

ergab sich ein unterschiedlicher Trend zwischen den beiden Defektlokalisationen PatTro und FK im zeitlichen Verlauf, denn der Interaktionseffekt stellte sich mit $p=0,02$ als signifikant heraus. Es zeigte sich eine anhaltende Dickenzunahme des Implantats ($p=0,0003$) und damit auch der Defektauffüllung ($p=0,001$). Dabei waren Dickenzunahme und Defektauffüllung unabhängig von der Defektlokalisation. Es zeigte sich bei zwei Patienten der PatTro-Gruppe und einem Patienten der FK-Gruppe eine Transplantathypertrophie. BMI ($p=0,01$) und Patientenalter ($p=0,02$) beeinflussten die Defektauffüllung nach 24 Monaten; auch die Homogenität des Implantats in der 3D-Akquisition hing nach 24 Monaten statistisch signifikant mit BMI ($p=0,018$) und Patientenalter ($p=0,003$) zusammen. Alle anderen Merkmale wie Implantatdicke und Signalunterschied waren unabhängig von BMI und Patientenalter. Einen Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und den MR-morphologischen Ergebnissen bezüglich der Merkmale Signalunterschied und Homogenität, Implantatdicke, Dickenzunahme und Defektauffüllung konnten wir nicht nachweisen. Auch die Kriterien Knochenwachstum, Knochenmarksödem und Lücke blieben ohne Einfluss auf den Lysholm-Score. Dabei konnte nur für das Merkmal Knochenmarksödem ein signifikanter Zusammenhang mit der Zeit gefunden werden ($p=0,007$), auch der Unterschied zwischen den beiden Lokalisation im zeitlichen Trend erbrachte eine Signifikanz ($p=0,01$). Knochenwachstum und Lücke verhielten sich unabhängig von Defektlokalisation und Zeit.

In nahezu der gesamten Literatur wird beschrieben, dass sich das Implantat im zeitlichen Verlauf dem gesunden Umgebungsknorpel in seiner Signalintensität anpasst bzw. teilweise auch in seinem Erscheinungsbild nicht mehr vom Umgebungsknorpel abzugrenzen ist (Marlovits 2012, Gobbi 2006, Ebert 2011). Auch Trattnig et al. fanden in ihrem Kollektiv von 20 Patienten nach MACI ein zunehmendes Angleichen des Transplantats an den gesunden Knorpel, teilweise sogar eine komplette Signalangleichung. Eine komplette Angleichung trat frühestens nach 24 Wochen ein (Trattnig 2005).

Als weiteres Merkmal für die Qualität des Transplantates gilt dessen Signalhomogenität, also die Signalintensität des Transplantats im Vergleich zu der des gesunden hyalinen Knorpels. So zeigten Trattnig et al. in der bereits zitierten Studie, dass das Transplantat bereits vier Wochen nach der Operation homogen erschien. Allerdings wurde bei einem Patienten eine Persistenz der Inhomogenität beobachtet; bei zwei weiteren veränderte sich eine zunächst homogene in eine inhomogene Struktur (Trattnig 2005).

Das Angleichen der Signalintensitäten und der Signalhomogenität ist als Zeichen für einen anhaltenden Reifungsprozess bzw. für ein Remodelling des Implantats zu werten; es kann bis zu zwei Jahre postoperativ andauern (Gikas 2008). Trattnig et al. sind derselben Meinung; gleichzeitig sehen sie in einer Zunahme der Inhomogenität oder in einer Vergrößerung des Abstandes der Signalintensitäten von gesundem Knorpel und Regenerat ein unnormales Verhalten (Trattnig 2005).

Ein weiteres Kriterium zur objektiven Erfolgskontrolle nach MACI ist die Untersuchung des Implantats bezüglich dessen Dickenzunahme und der daraus resultierenden Defektauffüllung. Chondrozyten behalten ihre Differenzierungsfähigkeit auch nach Implantation nach MACI bei, wodurch das Regenerat Wachstumspotenzial besitzt (Trattnig 2004). Dabei haben Krishnan et al. sowie Peterson et al. festgestellt, dass die Reifung der Chondrozyten bis mindestens ein Jahr nach der Transplantation anhält (Krishnan 2006, Peterson 2000). Gille et al. sind der Auffassung, dass dieser Zeitraum gleichzeitig eine wichtige prognostische Marke darstellt: Zeigt sich innerhalb des ersten Jahres postoperativ keine Verbesserung der klinischen sowie der MRT-Ergebnisse, kann dies auf ein Transplantatversagen im Langzeitverlauf hindeuten (Gille 2010). Eine anhaltende Defektauffüllung lässt sich auch in anderen Studien nach knorpelregenerativen Verfahren finden, so auch bei Marlovits et al. (Marlovits 2006). Dabei konnten Zeifang et al. zeigen, dass im Vergleich zur ACI eine frühzeitigere (komplette) Defektauffüllung bei der MACI-Technik eintritt (Zeifang 2010). Auch die Regenerathypertrophie wird nach MACI immer wieder beobachtet. So beschrieben Nehrer et al. sowie Trattnig et al. eine Defektauffüllung über das Niveau des gesunden Knorpels hinaus (Nehrer 2008, Trattnig 2006). Trotzdem handelt es sich hierbei um eine typische Komplikation nach ACI-P. Der entscheidende ursächliche Faktor scheint dabei die Deckung mit Periost zu sein (Zeifang 2010, Moriya 2007, Bentley 2003). Niemeyer et al. fanden nach ACI-P in 15,4% der Fälle eine Hypertrophie, während die Rate in der ACI-C-Gruppe (1,9%) und der MACI-Gruppe (4,9%) deutlich geringer ausfiel (Niemeyer 2008). Zum gleichen Ergebnis kamen Gooding et al. (Gooding 2006).

Lückenbildungen zwischen Implantat und gesundem Knorpel oder zum darunterliegenden Knochen können als eine unzureichende Anbindung des Implantats gedeutet werden. Dieses Phänomen wird auch als "bonding" (Bachmann 2004) oder Malfusion (Niemeyer 2008) bezeichnet. Trattnig et al. sowie Niemeyer et al. verweisen darauf, dass sich das Transplantat in Folge dessen lösen und als freier Gelenkkörper dislozieren kann (Trattnig 2004, Niemeyer 2008). Daher ist der Verschluss einer

möglicherweise vorhandenen Lücke im Verlauf wichtig. Niemeyer et. al verglichen das Merkmal Malfusion zwischen ACI-P, ACI-C und MACI. Dabei konnte eine Malfusion in der ACI-C-Gruppe (3,9%) und der MACI-Gruppe (3,7%) beobachtet werden, in der ACI-P-Gruppe nie. Ursächlich hierfür geben die Autoren ein gutes Einheilen des vitalen, körpereigenen Periosts in den Umgebungsknorpel an, während sich die avitale, körperfremde Kollagenmatrix schwerer mit den Umgebungsstrukturen verbindet (Niemeyer 2008).

Bei traumatischen Knorpelschäden und der Knorpeldegeneration ist auch der subchondrale Knochen mit betroffen, was sich ebenfalls mit der MRT darstellen lässt. Durch veränderte Belastungen kommt es zu einem morphologischen Wandel beider Strukturen. Dabei können im subchondralen Knochen abhängig von der Ausprägung der arthrotischen Veränderungen Osteophyten, Zysten, Sklerosierungen oder ein Knochenmarksödem auftreten (Madry 2010). Es ist bekannt, dass der subchondrale Knochen auch für den Metabolismus des darüber liegenden Knorpels von großer Bedeutung ist (Radin 1986). Daher gelten Veränderungen des subchondralen Knochens nach knorpelregenerativen Verfahren als prognostischer Faktor für klinische und radiologische Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf das Regeneratgewebe (Dhollander 2010). Der Einfluss eines im MRT nachgewiesenen Knochenmarksödems postoperativ ist aktuell nicht sicher geklärt. Viele Autoren messen dem Vorhandensein eines Knochenmarksödems keinen besonderen Wert bei, da die klinischen Ergebnisse häufig unabhängig davon sind. So konnten weder Ventura et al. noch Genovese et al. in ihren Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Knochenmarksödem und klinischem Ergebnis nachweisen (Ventura 2012, Genovese 2011). Niemeyer et al. kamen zur gleichen Schlussfolgerung; allerdings stellten sie fest, dass Patienten mit einem ausgeprägten Knochenmarksödem nach ACI ein signifikant schlechteres klinisches Ergebnis im frühen postoperativen Verlauf (bis ein Jahr nach Operation) hatten als solche mit einem milden oder keinem Ödem. In den Langzeitergebnissen unterschieden sich die Patienten mit und ohne Knochenmarksödem allerdings nicht; Patienten mit Ödem hatten lediglich einen prolongierten Verlauf (Niemeyer 2010). Als Ursache für das Knochenmarksödem wird ein anhaltendes Remodelling des subchondralen Knochens angenommen (Potter 2006). Es kann allerdings auch als Reaktion des subchondralen Knochens auf eine veränderte Belastung durch das Transplantat auftreten (Henderson 2003, Trattnig 2006).

Eine Korrelation zwischen MRT- und klinischen Ergebnissen konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen. Auch einige andere Studien kamen zum gleichen Ergebnis.

So konnten Ebert et al. nach MACI-OP nach fünf Jahren keinen Zusammenhang zwischen klinischem Score (KOOS) und MRT-Ergebnissen finden. Lediglich das Vorhandensein eines Kniegelenksergusses korrelierte hier mit dem klinischen Outcome (Ebert 2014). Pietschmann et al. fanden bei 30 mit MACI behandelten Knorpeldefekten eine signifikante Verbesserung des MOCART-Scores, aber auch hier korrelierte dieser nicht mit dem klinischen Ergebnis (IKDC-Score) (Pietschmann 2009). Auch Zeifang et al. konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen klinischem Erfolg (u.a. gemessen mittels Lysholm-Gilquist-Score) und MRT-Ergebnissen (ermittelt mit Hilfe des MOCART-Score) finden (Zeifang 2010). Hingegen stellten Trattnig et al. in ihrer Arbeit eine gute Korrelation zwischen MRT- und klinischen Ergebnissen fest. Dabei wurden gleiche MR-morphologische Gesichtspunkte wie in unserer Studie berücksichtigt (Defektauffüllung, Signalintensität des Implantats, Zustand des subchondralen Knochens, Integration zum gesunden Umgebungsknorpel); auch die Follow-up-Untersuchungen erfolgten bis zu ca. zwei Jahren postoperativ (Trattnig 2006). Auch Marlovits et al. konnten für manches MRT-Untersuchungsmerkmal eine Korrelation mit dem klinischen Ergebnis (KOOS, VAS) herausarbeiten. Dabei standen die Merkmale Defektauffüllung, Regeneratstruktur, Veränderungen des subchondralen Knochens und Signalintensitäten des Regenerats teilweise in signifikantem Zusammenhang mit den klinischen Ergebnissen (Marlovits 2006). Hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass zur Bewertung der MRT-Ergebnisse verschiedene Scores verwendet werden. Insbesondere hat sich hier der MOCART-Score etabliert (Marlovits 2006). Die Grundlagen unseres Studiendesigns wurden bereits 2000 entwickelt und der MOCART-Score durch Marlovits et al. erstmalig 2004 erwähnt; daher greift unsere Studie nur einzelne Aspekte des MOCART-Scores auf.

Ein weiteres Problem, welches sich in dieser Studie auftat, war die Tatsache, dass sich die Defektlokalisationen in der relativ kleinen Studienpopulation ungleichmäßig verteilten. Von 40 Patienten hatten sieben einen Defekt am lateralen Femurkondylus, 23 hatten den Schaden am medialen Femurkondylus und bei zehn Patienten war der Defekt retropatellar (oder trochlear) zu finden. Die lateralen und medialen femoralen Defekte wurden auf Grund der geringen Probandenzahl und einer ähnlichen Anatomie zusammengefasst. Bei dieser Verteilung handelte es sich allerdings um den Normalfall, denn nahezu in jeder Arbeit über Knorpeldefekte und deren Therapie findet sich als häufigste Defektlokalisation der mediale Femurkondylus. Weit dahinter liegen der laterale Kondylus sowie das patellotrochleare Gleitlager (Marlovits 2006, Enea 2012, Bredella 1999, Steadman 2007, Zeifang 2010, Manfredini 2007, Genovese 2011,

Zheng 2007, Pietschmann 2009, Anders 2008, D'Anchise 2005, Marcacci 2007, Kon 2009, Nawaz 2014, Friesbie 2008, Henderson 2003, Niemeyer 2008). Es konnte nachgewiesen werden, dass das mediale Kompartiment eine höhere Prävalenz einer Arthrose besitzt als das laterale (Ledingham 1993). Insbesondere an den belasteten Stellen des medialen Femurkondylus treten Knorpeldefekte auf (Frisbie 2008). Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass der Knorpel am lateralen Femurkondylus physiologischerweise dicker ausgebildet ist als am medialen (Koo 2003). Untersuchungen zu Knorpelaufbau und -struktur haben gezeigt, dass sich Knorpelgewebe abhängig von der topographischen Lage auf Grund der unterschiedlichen mechanischen Belastung verschieden ausrichtet. Dadurch wird der Metabolismus von Chondrozyten beeinflusst und somit die (biochemische) Struktur des Knorpels verändert (Stenhamre 2008). So liegt z. B. in belasteten Zonen ein höherer Anteil an Proteoglykanen als in den weniger belasteten vor; der Kollagenanteil ist in weniger belasteten Arealen höher als in stark belasteten (Little 1997, Treppo 2000, Stenhamre 2008).

Als wichtiger Einflussfaktor auf das postoperative Ergebnis wird oftmals die Zonenspezifität genannt. Krishnan et al. fanden in ihrer Untersuchung bessere Ergebnisse bei Patienten mit Defekt am lateralen Kondylus oder der Trochlea als bei solchen mit Defekt am medialen Femurkondylus (Krishnan 2006). In einer Untersuchung von Nawaz et al. hatte das Kollektiv mit der Defektlokalisation am lateralen Kondylus das beste klinische Ergebnis, das Kollektiv mit Defekt retropatellar schnitt am schlechtesten ab (Nawaz 2014). Auch Brittberg et al. arbeiteten in ihrer Studie heraus, dass die klinischen Ergebnisse nach ACI an den Kondylen besser waren als die retropatellar versorgten Defekte. Gleichzeitig durchgeführte Transplantatbiopsien ergaben zudem, dass an den Kondylen häufiger hyalinartiger Knorpel zu finden war, während sich retropatellar meist nur Faserknorpel gebildet hatte (Brittberg 1994). Es fällt allerdings schwer, in der Literatur Aussagen bezüglich einer Zonenspezifität basierend auf MRT-Untersuchungen zu finden. So benutzen alle vorher aufgeführten Literaturstellen klinische Scores als Grundlage bezüglich einer Zonenspezifität.

Zu untersuchen, ob BMI und Patientenalter die MRT-Ergebnisse beeinflussten, war ein weiterer Aspekt unserer Studie. Dabei konnten wir allerdings einen statistisch signifikanten Zusammenhang ausschließen. Als Ursache hierfür könnte die vorherige Selektion des Patientenkollektivs eine entscheidende Rolle spielen. Auch in der Literatur wird der Einfluss dieser Faktoren vielerorts untersucht. Ebert et al. konnten in

ihrem Kollektiv von 104 mit MACI behandelten Patienten in den Kontrollen bis zu fünf Jahren postoperativ feststellen, dass die Ergebnisse der MRT ("Composite Score" bestehend aus Beurteilung von Signalintensität, Defektauffüllung, Integration zur Umgebung, Oberflächenkontur, Transplantatstruktur, subchondralem Knochen, Erguss) abhängig vom Patientenalter waren. Ein Zusammenhang zwischen MRT-Ergebnissen und BMI konnte allerdings nicht gefunden werden (Ebert 2013). Bartlett et al. kamen zu der Feststellung, dass Patienten unter 35 Jahren ein signifikant besseres klinisches Ergebnis (Cincinnati Knee Score) hatten als ältere Patienten (Bartlett 2005 a). Auch Zeifang et al. und Marcacci et al. fanden jeweils in ihrer Studie die besseren Ergebnisse nach MACI bei jungen, sportlichen Patienten (Zeifang 2010, Marcacci 2007). Ein Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass Chondrozyten, wie Stenhamre et al. und Gigante et al. herausgefunden hatten, mit zunehmendem Alter ihre Proliferationsfähigkeit verlieren und somit ex vivo keine ausreichende Zellzahl herangezüchtet werden kann (Stenhamre 2008, Gigante 2007). Dies könnte wiederum erklären, warum insbesondere bei jüngeren Patienten Transplantathypertrophien, bei Älteren hingegen öfters eine insuffiziente Regeneration auftritt.

Bezüglich einer möglichen Korrelation zwischen BMI und klinischen Ergebnissen kamen Jaiswal et al. zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit Normalgewicht ein signifikant besseres postoperatives klinisches Ergebnis (gemessen mittels modifiziertem Cincinnati Score, MCS) hatten als Patienten mit Übergewicht. Zudem stellte sich heraus, dass bereits präoperativ der klinische Score innerhalb der Gruppe mit höherem BMI deutlich schlechter ausfiel (Jaiswal 2012). Pietschmann et al. hingegen konnten in ihrer Studie keine Korrelation zwischen BMI und klinischem Ergebnis (IKDC-Score) feststellen (Pietschmann 2009).

Mit der MRT können Informationen bezüglich morphologischer Änderungen des Transplantats sowie der Umgebungsstrukturen nach MACI gewonnen werden. Einen Zusammenhang zwischen MR-morphologischen Aspekten und klinischen Ergebnissen konnten wir allerdings in unserer Studie nicht finden. Ein Erklärungsansatz hierzu könnte sein, dass klinische Ergebnisse subjektiv ermittelt werden und damit intra- und interindividuell unterschiedlich ausfallen. Zudem sind die Mechanismen, die die klinischen Ergebnisse nach OP begünstigen, nach wie vor nicht geklärt. So kann in manchen Studien beispielsweise für die Defektlokalisierung und Defektgröße eine Korrelation mit klinischen und MRT-Ergebnissen gefunden werden, während diese Merkmale in anderen Untersuchungen ohne Einfluss auf die Ergebnisse blieben. Außerdem können möglicherweise auch verschiedene OP-Techniken bzw. die

verwendeten Trägermaterialien unterschiedliche Ergebnisse begünstigen. Ebert et al. argumentieren ähnlich. Zusätzlich nennen sie noch weitere Aspekte wie etwa die Ungenauigkeit der Erfassungsscores bezüglich der klinischen Ergebnisse. Auch die Vielzahl an verschiedenen Kriterien wie Alter, Geschlecht, BMI, Symptombdauer bis zur Therapie, Stadium der Knorpeldegeneration zum OP-Zeitpunkt, Anzahl der vorherigen Operationen, Ätiologie der Defektentstehung, Defektgröße und -lokalisation sowie postoperative Weiterbehandlung erschweren das Erfassen der radiologischen Ergebnisse und deren Korrelation mit dem subjektiven klinischen Outcome (Ebert 2014).

Die Beurteilung der histologischen Eigenschaften des Regeneratgewebes nach Knorpelersatzverfahren am humanen Versuch bleibt weiterhin schwierig. Einige Autoren haben in ihren Untersuchungen eine Re-Arthroskopie durchgeführt und eine Biopsie entnommen. Zheng et al. kontrollierten hierzu 56 MACI-Transplantate im zeitlichen Verlauf mittels Biopsien. Zwei Tage postoperativ waren Zellen knorpeligen Ursprungs vorhanden, drei Wochen später zeigte sich bereits eine knorpelähnliche Matrix mit mesenchymalem Gewebe, ehe nach sechs Monaten hyalinähnliches Regeneratgewebe mit Typ II-Kollagen nachweisbar war (Zheng 2007). In einer weiteren Studie von Gikas et al. wurde ebenfalls der Reifungsprozess des Regenerats (ACI und MACI) in einem Zeitraum von bis zu sechs Jahren postoperativ untersucht (Gikas 2008). Nach zwei Jahren zeigte sich bei 58% der untersuchten 92 Patienten Faserknorpel, bei 19% hyalinähnlicher Knorpel und bei 21% eine Mischung aus Faserknorpel mit hyalinen Anteilen. Nach sechs Jahren zeigte sich eine Zunahme der hyalinähnlichen Biopsien (48%) und der Anteil der Biopsien mit Nachweis von Faserknorpel reduzierte sich auf 26% bzw. solcher mit gemischtem Erscheinungsbild ebenfalls auf 26%. Gikas et al. schlossen daraus auf eine andauernde Reifung bis mindestens zwei Jahre und länger nach der Transplantation. Allerdings verweisen Russlies et al. darauf, dass unabhängig von Technik (MACI oder ACI), Art der verwendeten Kollagenmatrix bei MACI (entweder Kollagen-I/III-Membran oder Kollagen-II-Membran) oder dem Vorgehen zur Membranfixierung (genäht oder geklebt) Knorpelgewebe entsteht, welches gegenüber dem gesunden hyalinen Knorpel deutlich dünner und auch verformbarer ist (Russlies 2003). Dass in der Literatur von unterschiedlich hohem Anteil an gutem Regeneratknorpel berichtet wird, ist ein Problem einer unzureichenden bzw. ungenauen Nomenklatur, wie Enea et al. vermuteten (Enea 2012).

Die Korrelationskapazität zwischen MR-morphologischem Erscheinen und tatsächlicher Histologie des Regenerats wird kontrovers diskutiert. So weisen verschiedene Autoren darauf hin, dass die MRT-Befunde nicht mit dem tatsächlichen histologischen Aufbau korrelieren. Jones et al. untersuchten dies am Tiermodell (Jones 2008). Dabei wurden an Schafen fokale Knorpelläsionen des Kniegelenks mit der MACI-Technik versorgt und anschließend u.a. mittels Histologie und MRT kontrolliert. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen Histologie und MR-morphologischem Erscheinen ausgeschlossen werden. Zum gleichen Ergebnis kamen Tins et al. (Tins 2005). Roberts et al. hingegen fanden eine gute Korrelation: Sie behandelten 14 Patienten mit einem Knorpeldefekt des Knies mit ACI, weitere sechs wurden aus einer Kombination zwischen ACI und Mosaikplastik (OATS) therapiert. Dabei zeigte sich in der ACI-Gruppe ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen MRT-Ergebnis und Histologie (Roberts 2003).

Um zukünftig genauere Aussagen bezüglich der Histologie des Transplantats treffen zu können, ohne dafür eine Re-Arthroskopie mit Biopsieentnahme durchführen zu müssen, erweisen sich möglicherweise neuere Untersuchungstechniken der MRT als hilfreich. Mit ihnen können die Ultrastruktur und biochemischen Eigenschaften erfasst und dadurch die reale durch eine virtuelle Biopsie mit annähernd gleicher Ergebnisqualität ersetzt werden. Ein geeignetes Verfahren stellt hier u.a. die dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced T1 MRI of cartilage)-Methode dar (Potter 2009, Vasiliadis 2010). Hierbei wird Gadolinium i.v. (alternativ intraartikulär) appliziert, welches dann zu Gadolinium-DTPA zerfällt. Bei knorpeldegenerativen Veränderungen kommt es zum Abbau der EZM, die GAG-Konzentration nimmt ab. Die Anreicherung von Gadolinium-DTPA verhält sich umgekehrt proportional zur GAG-Konzentration: Je höher diese ist, desto weniger Gad-DTPA reichert sich an und desto niedriger ist der dGEMRIC-Index; liegt eine (ausgeprägte) Knorpeldegeneration mit Verringerung der GAG-Konzentration vor, reichert sich mehr Gad-DTPA an und der dGEMRIC-Index steigt (Potter 2009). Kommt es also nach knorpelreparativen Therapien zu einer hohen Ansammlung von Gadolinium, kann dies ein Zeichen eines schlechteren Outcomes sein, da das Regenerat weniger für gesunden hyalinen Knorpel typische EZM besitzt (Gillis 2001). Zudem kann diese Technik bereits frühzeitig in der Diagnostik von Knorpelschäden eingesetzt werden, da schon zu Beginn der Knorpeldegeneration der reduzierte Glykosaminoglykangehalt dargestellt und dadurch das frühe Stadium des Krankheitsprozesses diagnostiziert werden kann (Trattnig 2004, Madry 2011, Nojiri 2006). Ein weiteres Untersuchungsverfahren stellt das T2-Mapping dar, mit dessen Hilfe die typische zonale Typ-II-Kollagenausrichtung des Knorpels dargestellt werden

kann (Potter 2009). Ein Verlust von Knorpelmatrix (insbesondere des Kollagens) führt zu einem Anstieg des Wassergehaltes und dadurch zu einem Anstieg der T2-Relaxationszeit, was zu einer veränderten Signalintensität führt (Gold 2006). Außerdem können mittels DWI (diffusion weighted imaging) die (ultrastrukturellen) Eigenschaften des Regenerats durch Darstellung der Diffusionsbewegungen der Wassermoleküle des Knorpels untersucht werden (Welsch 2009).

5 Zusammenfassung

Bei stark limitierter Selbstheilungsfähigkeit von hyalinem Knorpel stehen mehrere Therapieverfahren zur Verfügung, um Knorpeldefekte zu behandeln und einer möglichen Arthrose präventiv zu begegnen. Als Weiterentwicklung der Tissue-Engineering-Verfahren konnte als eine weitere Therapieoption die matrixgekoppelte autologe Chondrozytenimplantation (MACI) in der Absicht etabliert werden, körpereigene Chondrozyten in vitro auf einer Kollagenmatrix zu kultivieren und anschließend in einen isolierten Knorpeldefekt zu transplantieren. Im Rahmen dieser kontrollierten retrospektiven Studie sollte geklärt werden, ob im zeitlichen Verlauf nach der Operation radiologisch eine Defektauffüllung durch das Transplantat zu erkennen war und ob dieses MR-morphologisch dem gesunden Umgebungsknorpel entsprach. Dabei sollte auch untersucht werden, ob zonenspezifische Unterschiede zwischen den Femurkondylen und dem patellotrochlearen Kompartiment bestanden. Außerdem wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen radiologischen und klinischen Ergebnissen bestand.

Im Zeitraum zwischen Oktober 2004 und März 2008 wurden 43 Patienten mit isolierten Knorpeldefekten dritten und vierten Grades nach Outerbridge am Kniegelenk mit MACI behandelt. Bei 40 Patienten konnten Daten aus bis zu zwei Jahren postoperativ erhoben und somit in dieser Studie berücksichtigt werden. Die MRT-Daten wurden dabei drei, sechs, zwölf und 24 Monate postoperativ ermittelt und jeweils mit dem Lysholm-Score als subjektivem Funktionsscore korreliert. Im zeitlichen Verlauf konnte so eine signifikante Dickenzunahme des Transplantats gefunden werden. Wir fanden zudem im Verlauf bis 24 Monate postoperativ eine Annäherung des Signalunterschiedes vom Regenerat zum gesunden Umgebungsknorpel. Allerdings stellte sich nie eine komplette Signalangleichung dar, so dass wir davon ausgehen konnten, dass sich durch MACI unter MR-morphologischen Gesichtspunkten allenfalls hyalinartiges Gewebe gebildet hatte. Wir konnten in unserer Studie nahezu keinen Zusammenhang zwischen MRT-Ergebnissen und Patientenalter finden (Ausnahme: Homogenität in der fettsupprimierten 3D-Gradientenechosequenz nach 24 Monaten). Auch zwischen MRT-Ergebnissen und BMI bestand außer einer Korrelation zwischen Homogenität und BMI nach 24 Monaten in der 3D-Akquisition kaum ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Weitere Merkmale wie Knochenmarksödem, Knochenwachstum sowie Lückenbildung zwischen Transplantat und gesundem Knorpel hatten ebenfalls keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis. Insgesamt konnten wir eine Korrelation zwischen MRT-Ergebnissen und Lysholm-Score

ausschließen; eine Zonenspezifität ließ sich ebenfalls nicht erkennen. Wir empfehlen daher, zur postoperativen Verlaufskontrolle nach knorpelreparativen Verfahren sowohl subjektiv-klinische Parameter als auch objektive Merkmale zu erfassen.

Die MACI stellt eine gute Methode zur operativen Therapie isolierter höher- und hochgradiger Knorpeldefekte (Outerbridge 3° bis 4°) bei richtiger Indikationsstellung unabhängig von Defektlokalisation, Alter und BMI am Kniegelenk mit guten MR-morphologischen Ergebnissen bis zu zwei Jahren nach der OP dar. Der MRT kommt eine wichtige Rolle im Rahmen der Erhebung objektiver Resultate zu. Zur Aussagekraft der objektiven Langzeiterfolge müssen allerdings weitere randomisierte Untersuchungen mit größerem Studienkollektiv durchgeführt werden. Dabei sollte zur Beurteilung der Gewebequalität durchaus auch auf neuere bildgebende Untersuchungstechniken wie dGEMRIC, DWI und T2-Mapping zurückgegriffen sowie einheitlichere Klassifikationssysteme herangezogen werden.

Summary

In case of a strongly limited self-healing capacity of hyaline cartilage, there are several therapy methods that can be used to treat cartilage defects and to prevent arthrosis. So, as an extension of tissue engineering, matrix-associated autologous chondrocyte implantation (MACI) has been successfully established as further therapy option using a collagen matrix for the in vitro cultivation of endogenous chondrocytes that will then be transplanted to repair an isolated cartilage defect. In this controlled retrospective study, it shall be therefore clarified whether in the course of time after surgery a filling of the defect by the transplanted material can be detected by means of radiological procedures and – if so – whether this tissue corresponds MR-morphologically to the surrounding healthy cartilage. In this context, it shall furthermore be investigated whether zone-specific differences can be observed between the femoral condyles and the patello-trochlear compartment. Besides, this study examines the existence of a correlation between radiological and clinical results.

In the period of October 2004 and March 2008, 43 patients suffering from isolated knee cartilage defects of Grade III-IV according to the Outerbridge Classification were treated with MACI. In the case of 40 patients, data from up to two years after the surgical operation could be gathered and thus be used for this study. For this purpose, the MRI-data compiled at three, six, twelve and 24 months post-operatively were gathered and then correlated with Lysholm's subjective function score. In so doing, it could be proven that the transplant had always experienced a significant thickness increase during observation time. Additionally, in the course of the first 24 post-operative months, we could find a reduction in the differences between the signals of regenerated tissue and the healthy surrounding cartilage. However, as a complete signal adjustment could never be achieved, we could deduce that at best hyalin-like tissue can be produced when using MACI. Apart from this finding, we could hardly find any correlation between the MRI-results and the patients' age (except for the homogeneity of the fatsuppressed 3D-gradientecho sequence results after 24 months). Besides, there was hardly any statistically significant connection between the MRI-results and the BMI except for a correlation between the homogeneity and the BMI after 24 months according to the 3D-acquisition. Nor did other characteristics such as bone marrow oedema, bone growth or gap formation between the graft and the healthy cartilage have any impact on the clinical outcome. Thus, we could exclude a correlation between the MRI-results and the Lysholm score and there were no indicators for zone-specificity either. Therefore, for postoperative progress monitoring after cartilage-

restoring treatment, we recommend both the use of subjective-clinical parameters and of objective characteristics.

MACI is a successful method for surgical treatment of isolated higher or highest grade knee cartilage defects (Grade III-IV according to Outerbridge) in case of a correct indication and irrespective of the defect's location, the patient's age and BMI, resulting in good MR-morphological results up to two years after the surgical operation. In this context, the MRI plays an important role in the collection of objective results. Nevertheless, in order to make valid statements concerning the objective long-term success, further randomised studies based on bigger study collectives will have to be conducted. Moreover, and for the assessment of the tissue quality, also new imaging investigation techniques like dGEMRIC, DWI and T2-Mapping should be used as well as more standardised classification systems.

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACI	autologe Chondrozytenimplantation
ACI-C	autologe Chondrozytenimplantation mit Kollagenflap
ACI-P	autologe Chondrozytenimplantation mit Periostflap
ANCOVA	analysis of covariance/ Kovarianzanalyse
ANOVA	analysis of variance/ Varianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CNR	contrast-to-noise ratio/ Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
CPM	continuous passive motion
d.h.	das heißt
dGEMRIC	delayed gadolinium-enhanced T1 MRI of cartilage
DMOAD	disease modifying osteoarthritis drugs
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DWI	Diffusions-gewichtete Bilderstellung
EZM	extrazelluläre Matrix
FK	Femurkondylus
FLASH-Sequenz	fast low-angle shot-Sequenz
FSE	fast spin echo/ Fast-Spinesequenz
FU	Follow-Up
GAG	Glykosaminoglykan
GE-Sequenz	Gradientenechosequenz
GMP	Good Manufacturing Practices
i.v.	intravenös
IKDC	International Knee Documentation Committee
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
MACI	matrix-assoziierte Chondrozytenimplantation
MOCART	magnetic resonance observation of cartilage repair tissue
MRT	Magnetresonanztomographie
OATS	Osteochondrale autologe Transplantation
OP	Operation
PatTro	retropatellar/ trochlear
PBS	Phosphat Buffered Saline

ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36
SI	Signalintensität
Tab.	Tabelle
TE	echo time/ Echozeit
TR	repetition time/ Repetitionszeit
TSE	turbo spin echo/ Turbo-Spinechosequenz
u.a.	unter anderem
VAS	visual analog score
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lokalisationsabhängige demographische Daten (OP-Alter, Größe, Körpergewicht und BMI): Arithmetisches Mittel \pm eine Standardabweichung (links, rot), Boxplot (Mitte, gelb) und Dot Chart der Rohdaten (rechts, schwarze offene Kreise).	10
Abb. 2a: 1 Monat nach MACI; deutlich erkennbar das Implantat (Pfeile). Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der fett-supprimierten 3D-FLASH-Sequenz. Erkennbar das Knochenmarksödem.....	16
Abb. 2b: 1 Monat nach MACI; sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der T2-gewichteten TSE-Sequenz.....	16
Abb. 3a: 6 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der fett-supprimierten 3D-FLASH-Sequenz. Zunehmende Signalintensität des Implantats, rückläufiges Knochenmarksödem.....	17
Abb. 3b: 6 Monate nach MACI. Sagittaler Schnitt in der T2-gewichteten TSE-Sequenz.....	17
Abb. 4a: 12 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der fett-supprimierten 3D-FLASH-Sequenz.....	18
Abb. 4b: 12 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der T2-gewichteten TSE-Sequenz.....	18
Abb. 5a: 24 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der fett-supprimierten 3D-FLASH-Sequenz.....	19
Abb. 5b: 24 Monate nach MACI. Sagittaler (links) und coronarer Schnitt (rechts) in der T2-gewichteten TSE-Sequenz.....	19
Abb. 6: Individuelle Verläufe des Merkmals Knochenwachstum im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (v: Knochenwachstum vorhanden, nv: Knochenwachstum nicht vorhanden)	27
Abb. 7: Individuelle Verläufe des Merkmals Knochenmarksödem im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (v: Ödem vorhanden, nv: Ödem nicht vorhanden)	29
Abb. 8: Individuelle Verläufe des Merkmals Lücke zwischen Regenerat und Knorpel im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (v: Lücke vorhanden, nv: Lücke nicht vorhanden)	32

Abb. 9: Individuelle Verläufe der Implantatdicke im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Dicke des Implantats in mm)	34
Abb. 10: Implantatdicke im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Dicke des Implantats in mm)	36
Abb. 11: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Implantatdicke - ausgehend von der Dicke im 3-Monate-FU - im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der Implantatdicke absolut bzw. in Prozent)	37
Abb. 12: Individuelle Verläufe der Defektauffüllung im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Auffüllung in %)	40
Abb. 13: Defektauffüllung im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Defektauffüllung in %)	41
Abb. 14: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Defektauffüllung – ausgehend von der Defektauffüllung im 3-Monate-FU – im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der Defektauffüllung absolut bzw. relativ).....	43
Abb 15: Individuelle Verläufe des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: CNR-Wert)	45
Abb. 16: CNR-Werte in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: CNR-Wert)	47
Abb 17: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Signalunterschiede zwischen Implantat und Umgebungsknorpel – ausgehend von der CNR T2 im 3-Monate-FU – im zeitlichen Verlauf getrennt nach Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der CNR absolut bzw. in Prozent)	48
Abb 18: Individuelle Verläufe des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: CNR-Wert)	50

Abb. 19: CNR-Werte in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: CNR-Wert)	52
Abb 20: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Signalunterschiede zwischen Implantat und Umgebungsknorpel - ausgehend von der CNR in der 3D-Akquisition im 3-Monate-FU - im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der CNR absolut bzw. in Prozent)	54
Abb 21: Individuelle Verläufe der Homogenität des Implantats in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Homogenität)	56
Abb. 22: Homogenität des Implantats in der T2-Sequenz im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Wert für die Homogenität)	57
Abb 23: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Signalhomogenität des Implantats – ausgehend von der Homogenität in der T2-Wichtung im 3-Monate-FU – im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der Homogenität absolut bzw. in Prozent)	59
Abb 24: Individuelle Verläufe der Homogenität des Implantats in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Homogenität)	61
Abb. 25: Homogenität des Implantats in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation, die longitudinale Datenstruktur ignorierend (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Wert für die Homogenität)	62
Abb 26: Absolute (links) und prozentuale Zuwächse der Signalhomogenität des Implantats – ausgehend von der Homogenität in der 3D-Akquisition im 3-Monate-FU – im zeitlichen Verlauf getrennt nach der Defektlokalisation (x-Achse: Zeit in Monaten postoperativ, y-Achse: Zuwachs der Hom absolut bzw. in Prozent)	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Zusammenfassung der demographischen Variablen getrennt nach Lokalisation	9
Tab. 2: Lysholm-Score (modifiziert nach Lysholm und Gillquist).....	13
Tab. 3: Lokalisationsabhängige demographische Daten unterteilt nach dem Merkmal Geschlecht.....	25
Tab. 4: Lysholm-Score in Abhängigkeit von Defektlokalisierung im zeitlichen Verlauf nach MACI: Minimum, Median, Durchschnitt (mit Standardabweichung), Maximum und Anzahl der Patienten.....	26
Tab. 5: Merkmal Knochenwachstum in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung im zeitlichen Verlauf nach MACI, absolute Häufigkeiten und relative in Klammern .	27
Tab. 6: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Knochenwachstum und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisierung (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	28
Tab. 7: Merkmal Knochenmarksödem in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung im zeitlichen Verlauf nach MACI, absolute Häufigkeiten und relative in Klammern .	30
Tab. 8: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Knochenmarksödem und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisierung (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	31
Tab. 9: Merkmal Lücke in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung im zeitlichen Verlauf nach MACI, absolute Häufigkeiten und relative in Klammern	32
Tab. 10: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Lücke und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisierung (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	33
Tab. 11: Absolute Dicke des Implantats in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung im zeitlichen Verlauf nach MACI	35
Tab. 12: Absolute (in mm) und (in Klammern aufgeführte) relative Dickenzunahme (in %) des Implantats - ausgehend von der Dicke im 3-Monate-FU - in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden)	37

Tab. 13: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Implantatdicke und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	38
Tab. 14: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die Implantatdicke im zeitlichen Verlauf	39
Tab. 15: Defektauffüllung (in %) in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI	41
Tab. 16: Absolute (in %) und (in Klammern aufgeführte) relative Defektauffüllung (in %) – ausgehend von der Defektauffüllung im 3-Monate-FU – in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden).42	
Tab. 17: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die Defektauffüllung im zeitlichen Verlauf	44
Tab. 18: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Defektauffüllung und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	44
Tab. 19: Signalunterschied (CNR) in der T2-Wichtung zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI	46
Tab. 20: Absolute und (in Klammern aufgeführte) relative Veränderungen (in %) des Signalunterschieds in der T2-Wichtung - ausgehend vom Signalunterschied im 3-Monate-FU - in Abhängigkeit von Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden)	48
Tab. 21: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die CNR in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf	49
Tab. 22: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen CNR T2 und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	49
Tab. 23: Signalunterschied (CNR) in der 3D-Akquisition zwischen Implantat und Umgebungsknorpel in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI	51
Tab. 24: Absolute und (in Klammern aufgeführte) relative Veränderungen (in %) des Signalunterschieds in der 3D-Akquisition – ausgehend vom Signalunterschied im 3-Monate-FU – in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	53

Tab. 25: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die CNR in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf	55
Tab. 26: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen CNR 3D und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	55
Tab. 27: Homogenität des Implantats im Vergleich zum Umgebungsknorpel in der T2-Wichtung in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI.....	57
Tab. 28: Absolute und (in Klammern aufgeführte) relative Veränderungen (in %) der Signalhomogenität in der T2-Wichtung - ausgehend von der Homogenität im 3-Monate-FU - in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	58
Tab. 29: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die Homogenität in der T2-Wichtung im zeitlichen Verlauf.....	59
Tab. 30: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Homogenität in der T2-Wichtung und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen) ..	60
Tab. 31: Homogenität des Implantats im Vergleich zum Umgebungsknorpel in der 3D-Akquisition in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI.....	62
Tab. 32: Absolute und (in Klammern aufgeführte) relative Veränderungen (in %) der Signalhomogenität in der 3D-Akquisition – ausgehend von der Homogenität im 3-Monate-FU – in Abhängigkeit von der Defektlokalisation im zeitlichen Verlauf nach MACI (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen).....	63
Tab. 33: Holm-adjustierte p-Werte für den Einfluss von BMI und Patientenalter auf die Homogenität in der 3D-Akquisition im zeitlichen Verlauf.....	65
Tab. 34: p-Werte für die Korrelationsuntersuchung zwischen Homogenität in der 3D-Akquisition und Lysholm-Score im zeitlichen Verlauf abhängig von der Defektlokalisation (NA: kein Wert vorhanden, da zu wenige Untersuchungen) ..	65

Literaturverzeichnis

- Alberts B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Lehrbuch der molekularen Zellbiologie. 2. korr. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim 2001.
- Angermann P, Riegels-Nielsen P, Pedersen H. Osteochondritis dissecans of the femoral condyle treated with periosteal transplantation. Poor outcome in 14 patients followed for 6-9 years. *Acta Orthop Scand* 1998;69(6):595-7.
- Aigner T, Stöve J. Collagens – major component of the physiological cartilage matrix, major target of cartilage degeneration, major tool in cartilage repair. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(12):1569-93.
- Anders S, Schaumburger J, Schubert T, Grifka J, Behrens P. Matrixassoziierte autogene Chondrozytentransplantation (MACT). Minimalinvasive Technik am Kniegelenk. *Oper Orthop Traumatol* 2008;20(3):208-19.
- Årøen A, Løkwn S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, Engebretsen L. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med* 2004;32(1):211-5.
- Bachmann G, Basad E, Lommel D, Steinmeyer J. Die MRT in der Verlaufskontrolle nach matrixgestützter autologer Chondrozytenimplantation (MACI) und Mikrofrakturierung. *Radiologe* 2004;44(8):773-82.
- Bachmann GF, Basad E, Rauber K, Damian MS, Rau WS. Degenerative joint disease on MRI and physical activity: a clinical study of the knee joint in 320 patients. *Eur Radiol* 1999;9(1):145-52.
- Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Br* 2005a;87(3):330-2.
- Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2005b;87(5):640-5.
- Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:519-27.
- Behrens P, Ehlers EM, Köchermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plötz W. New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. *MMW Fortschr Med* 1999;141:49-51.
- Behrens P, Bosch U, Bruns J, Erggelet C, Esenwein SA, Gaissmaier C, Krackhardt T, Löhnert J, Marlovits S, Meenen NM, Mollenhauer J, Nehrer S, Niethard FU, Nöth U, Perka C, Richter W, Schäfer D, Schneider U, Steinwachs M, Weise K. Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Geweberegeneration und Gewebeersatz“ zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). *Z Orthop* 2004;142:529-39.

- Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:223-30.
- Bentley G, Bhamra JS, Gikas PD, Skinner JA, Carrington R, Briggs TW. Repair of osteochondral defects in joints - how to achieve success. *Injury* 2013;44(Suppl1):S3-10.
- Benz K, Mollenhauer J. Gelenkknorpel, Arthrose und zelluläre Reparatur. *Trauma Berufskrankh* 2007;9:235-41.
- Bouwmeester SJ, Beckers JM, Kuijer R, van der Linden AJ, Bulstra SK. Long-term results of rib perichondrial grafts for repair of cartilage defects in the human knee. *Int Orthop* 1997;21:313-7.
- Bredella MA, Tirman PF, Peterfy CG, Zarlingo M, Feller JF, Bost FW, Belzer JP, Wischer TK, Genant HK. Accuracy of T2-weighted fast spin-echo MR imaging with fat saturation in detecting cartilage defects in the knee: comparison with arthroscopy in 130 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1073-80.
- Breinan H, Martin SD, Hsu HP, Spector M. Healing of canine articular cartilage defects treated with microfracture, a type-II collagen matrix, or cultured autologous chondrocytes. *J Orthop Res* 2000;18:781-9.
- Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(14):889-95.
- Brittberg M. Autologous chondrocyte implantation – technique and long-term follow-up. *Injury* 2008;39(Suppl1):S40-9.
- Buckwalter JA, Martin JA. Osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:150-67.
- Burkart AC, Schoettle PB, Imhoff AB. Operative Therapiemöglichkeiten des Knorpelschadens. *Unfallchirurg* 2001;104:798-807.
- Chung CB, Frank LR, Resnick D. Cartilage imaging techniques: current clinical applications and state of the art imaging. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391Suppl):S370-8.
- Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997;13(4):456-60.
- D'Anchise R, Manta N, Prospero E, Bevilacqua C, Gigante A. Autologous implantation of chondrocytes on a solid collagen scaffold: clinical and histological outcomes after two years of follow-up. *J Orthopaed Traumatol* 2005;6:36-43.
- Dhollander AA, Huysse WC, Verdonk PC, Verstraete KL, Verdonk R, Verbruggen G, Almqvist KF. MRI evaluation of a new scaffold-based allogenic chondrocyte implantation for cartilage repair. *Eur J Radiol* 2010;75(1):72-81.
- Disler DG, McCauley TR, Kelman CG, Fuchs MD, Ratner LM, Wirth CR, Hospodar PP. Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:127-32.

- Ebert JR, Robertson WB, Woodhouse J, Fallon M, Zheng MH, Ackland T, Wood DJ. Clinical and magnetic resonance imaging-based outcomes to 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation to address articular cartilage defects in the knee. *Am J Sports Med* 2011;39(4):753-63.
- Ebert JR, Smith A, Edwards PK, Hambly K, Wood DJ, Ackland TR. Factors predictive of outcome 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the tibiofemoral joint. *Am J Sports Med* 2013;41(6):1245-54.
- Ebert JR, Smith A, Fallon M, Wood DJ, Ackland TR. Correlation between clinical and radiological outcomes after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the femoral condyles. *Am J Sports Med* 2014;42(8):1857-64.
- Edwards PK, Ackland TR, Ebert JR. Accelerated weightbearing rehabilitation after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the tibiofemoral joint: early clinical and radiological outcomes. *Am J Sports Med* 2013;41(10):2314-24.
- Enea D, Cecconi S, Busilacchi A, Manzotti S, Gesuita R, Gigante A. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI) in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:862-9.
- Erggelet C, Holz J, Lahm A, Kreuz P, Mrosek E. Arthroskopische Technik der matrixassoziierten autologen Knorpelzelltransplantation am Kniegelenk. *Oper Orthop Traumatol* 2008;20:199-207.
- Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res* 2002;4:30-5.
- Frenkel SR, Toolan B, Menche D, Pitman MI, Pachence JM. Chondrocyte transplantation using a collagen bilayer matrix for cartilage repair. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:831-6.
- Frisbie DD, Bowman SM, Colhoun HA, DiCarlo EF, Kawcak CE, McIlwraith CW. Evaluation of autologous chondrocyte transplantation via a collagen membrane in equine articular defects: results at 12 and 18 months. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:667-79.
- Genovese E, Ronga M, Angeretti MG, Novario R, Leonardi A, Albrizio M, Callegari L, Fugazzola C. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation of the knee: mid-term and long-term follow-up by MR arthrography. *Skeletal Radiol* 2011;40:47-56.
- Gigante A, Bevilacqua C, Ricevuto A, Mattioli-Belmonte M, Greco F. Membrane-seeded autologous chondrocytes: cell viability and characterization at surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15:88-92.
- Gikas PD, Aston WJ, Briggs TW. Autologous chondrocyte implantation: where do we stand now? *J Orthop Sci* 2008;13:283-92.
- Gille J, Schuseil E, Wimmer J, Gellissen J, Schulz AP, Behrens P. Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18(11):1456-64.
- Gillis A, Bashir A, McKeon B, Scheller A, Gray ML, Burstein D. Magnetic resonance imaging of relative glycosaminoglycan distribution in patients with autologous chondrocyte transplants. *Invest Radiol* 2001;36:743-8.

- Gobbi A, Kon E, Berruto M, Francisco R, Filardo G, Marcacci M. Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. *Am J Sports Med* 2006;34(11):1763-73.
- Gold GE, Burstein D, Dardzinski B, Lang P, Boada F, Mosher T. MRI of articular cartilage in OA: novel pulse sequences and compositional/ functional markers. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(Suppl A):A76-86.
- Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A. A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee* 2006;13:203-10.
- Hangody L, Vásárhelyi G, Hangody LR, Sükösd Z, Tibay G, Bartha L, Bodó G. Autologous osteochondral grafting-technique and long-term results. *Injury* 2008;39S1:S32-9.
- Henderson IJ, Tuy B, Connell D, Oakes B, Hettwer WH. Prospective clinical study of autologous chondrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:1060-6.
- Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 2002;18(7):730-4.
- Hunziker EB. Biologic repair of articular cartilage. Defect models in experimental animals and matrix requirements. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(367Suppl):S135-46.
- Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:432-63.
- Imhof H, Nöbauer-Huhmann IM, Krestan C, Gahleitner A, Sulzbacher I, Marlovits S, Trattnig S. MRI of the cartilage. *Eur Radiol* 2002;12(11):2781-93.
- Imhoff AB, Öttl GM, Burkart A, Traub S. Osteochondrale autologe Transplantation an verschiedenen Gelenken. *Orthopäde* 1999;28:33-44.
- Jaiswal PK, Bentley G, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW. The adverse effect of elevated body mass index on outcome after autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:1377-81.
- Jones CW, Willers C, Keogh A, Smolinski D, Fick D, Yates PJ, Kirk TB, Zheng MH. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation in sheep: objective assessments including confocal arthroscopy. *J Orthop Res* 2008;26:292-303.
- Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grøntvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johansen O. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(3):455-64.
- Kon E, Gobbi A, Filardo G, Delcogliano M, Zaffagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. *Am J Sports Med* 2009;37(1):33-41.

- Koo S, Alexander EJ, Gold GE, Giori N, Andriacchi TP. Morphology and thickness in tibial and femoral cartilage at the knee is influenced by the mechanics of walking. 2003 Summer Bioengineering Conference, June 25-29, Sonesta Beach Resort in Key Biscayne, Florida.
- Krishnan SP, Skinner JA, Bartlett W, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G. Who is the ideal candidate for autologous chondrocyte implantation? *J Bone Joint Surg Br* 2006;88:61-64.
- Krusche-Mandl I, Schmitt B, Zak L, Apprich S, Aldrian S, Juras V, Friedrich KM, Marlovits S, Weber M, Trattnig S. Long-term results 8 years after autologous osteochondral transplantation: 7 T gagCEST and sodium magnetic resonance imaging with morphological and clinical correlation. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:357-63.
- Kuettner KE. Biochemistry of articular cartilage in health and disease. *Clin Biochem* 1992;25:155-63.
- Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Radiographic patterns and associations of osteoarthritis of the knee in patients referred to hospital. *Ann Rheum Dis* 1993;52:520-6.
- Little CB, Ghosh P. Variation in proteoglycan metabolism by articular chondrocytes in different joint regions is determined by post-natal mechanical loading. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:49-62.
- Livesley PJ, Doherty M, Needoff M, Moulton A. Arthroscopic lavage of osteoarthritic knees. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73(6):922-26.
- Löffler G, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie. 7. Aufl Springer, Berlin, 2003.
- Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med* 1982;10:150-4.
- Madry H, van Dijk CN, Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:419-33.
- Madry H, Grün UW, Knutsen G. Cartilage repair and joint preservation: medical and surgical treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(40):669-77.
- Madsen BL, Noer HH, Carstensen JP, Nørmark F. Long-term results of periosteal transplantation in osteochondritis dissecans of the knee. *Orthopedics* 2000;23:223-6.
- Mainil-Varlet P, Aigner T, Brittberg M, Bullough P, Hollander A, Hunziker E, Kandel R, Nehrer S, Pritzker K, Roberts S, Stauffer E. Histological assessment of cartilage repair: a report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS). *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A Suppl 2:45-57.
- Manfredini M, Zebrinati F, Gildone A, Faccini R. Autologous chondrocyte implantation: a comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique. *Acta Orthop Belg* 2007;73(2):207-18.
- Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G, Delcogliano M, Neri MP, Iacono F, Hollander AP. Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15:610-9.

- Marlovits S, Striessnig G, Resinger CT, Aldrian SM, Vecsei V, Imhof H, Trattnig S. Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2004;52(3):310-9.
- Marlovits S, Striessnig G, Kutscha-Lissberg F, Resinger C, Aldrian SM, Vecsei V, Trattnig S. Early postoperative adherence of matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the femoral condyle. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13:451-7.
- Marlovits S, Singer P, Zeller P, Mandl I, Haller J, Trattnig S. Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *Eur J Radiol* 2006;57:16-23.
- Marlovits S, Aldrian S, Tichy B, Albrecht C, Nürnberger S. Biomaterialien für die autologe Knorpelzelltransplantation. *Orthopäde* 2009;38:1045-52.
- Marlovits S, Aldrian S, Wondrasch B, Zak L, Albrecht C, Welsch G, Trattnig S. Clinical and radiological outcomes 5 years after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in patients with symptomatic, traumatic chondral defects. *Am J Sports Med* 2012;40(10):2273-80.
- Matsusue Y, Yamamuro T, Hama H. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy* 1993;9(3):318-21.
- Messner K, Gillquist J. Cartilage repair. A critical review. *Acta Orthop Scand* 1996;67(5):523-9.
- Mlynárik V, Trattnig S. Physiochemical properties of normal articular cartilage and its MR appearance. *Invest Radiol* 2000;35(10):589-94.
- Moriya T, Wada Y, Watanabe A, Sasho T, Nakagawa K, Mainil-Varlet P, Moriya H. Evaluation of reparative cartilage after autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans: histology, biochemistry, and MR imaging. *J Orthop Sci* 2007;12(3):265-73.
- Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Eng J Med* 2002;347(2):81-8.
- Nawaz SZ, Bentley G, Briggs TW, Carrington RW, Skinner JA, Gallagher KR, Dhinsa BS. Autologous chondrocyte implantation in the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:824-30.
- Nehrer S, Chiari C, Domayer S, Barkay H, Yaron A. Results of chondrocyte implantation with a fibrin-hyaluronan matrix: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1849-55.
- Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, Erggelet C, Schmal H, Suedkamp NP, Steinwachs M. Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med* 2008;36(11):2091-9.
- Niemeyer P, Salzmann G, Steinwachs M, Suedkamp NP, Schmal H, Lenz P, Köstler W. Presence of subchondral bone marrow edema at the time of treatment

- represents a negative prognostic factor for early outcome after autologous chondrocyte implantation. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:977-83.
- Nojiri T, Watanabe N, Namura T, Narita W, Ikoma K, Sugino-shita T, Takamiya H, Komiyama H, Ito H, Nishimura T, Kubo T. Utility of delayed gadolinium-enhanced MRI (dGEMRIC) for qualitative evaluation of articular cartilage of patellofemoral joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14:718-23.
- O'Driscoll S. The healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1795-1812.
- Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br* 1961;43-B:752-7.
- Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren-Jansson E, Lindahl A. Two-to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2000;374:212-34.
- Pietschmann MF, Horng A, Niethammer T, Pagenstert I, Sievers B, Jansson V, Glaser C, Müller PE. Cell quality affects clinical outcome after MACI procedure for cartilage injury of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:1305-11.
- Potter HG, Linklater JM, Allen AA, Hannafin JA, Haas SB. Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1276-84.
- Potter HG, Foo LF. Magnetic resonance imaging of articular cartilage: trauma, degeneration, and repair. *Am J Sports Med* 2006;34(4):661-77.
- Potter HG, Chong le R. Magnetic resonance imaging assessment of chondral lesions and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91 Suppl1:126-31.
- Pridie KH. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Br* 1959;41:618.
- Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* 1986;213:34-40.
- Recht MP, Piraino DW, Paletta GA, Schils JP, Belhobek GH. Accuracy of fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo FLASH MR imaging in the detection of patellofemoral articular cartilage abnormalities. *Radiology* 1996;198(1):209-12.
- Recht M, Bobic V, Burstein D, Disler D, Gold G, Gray M, Kramer J, Lang P, McCauley T, Winalski C: Magnetic resonance imaging of articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(391suppl):S379-S396.
- Roberts S, McCall IW, Darby AJ, Menage J, Evans H, Harrison PE, Richardson JB. Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: monitoring its success by magnetic resonance imaging and histology. *Arthritis Res Ther* 2003;5:60-73.
- Russlies M, Rütter P, Köller W, Stomberg P, Behrens P. Biomechanische Eigenschaften von Knorpelersatzgewebe nach verschiedenen Methoden der Knorpeldefektbehandlung beim Schaf. *Z Orthop* 2003;141:465-771.
- Saris DB, Dhert WJ, Verbout AJ. Joint homeostasis. The discrepancy between old and fresh defects in cartilage repair. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:1067-76.

- Schnabel M, Marlovits S, Eckhoff G, Fichtel I, Gotzen L, Vécsei V, Schlegel J. Dedifferentiation-associated changes in morphology and gene expression in primary human articular chondrocytes in cell culture. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:62-70.
- Schnettler R, Horas U, Meyer C. Autologe osteochondrale Transplantate. *Orthopäde* 2008;37:734-42.
- Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(4):532-53.
- Söder S, Aigner T. Arthrose. Ätiologie, Typisierung, Stadieneinteilung und histologische Graduierung. *Pathologie* 2011;32:183-92.
- Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. *Oper Tech Orthop* 1997;7:300-07.
- Steadman JR, Ramappa AJ, Maxwell RB, Briggs KK. An arthroscopic treatment regimen for osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy* 2007;23(9):948-55.
- Steinwachs MR, Kreuz PC, Guhlke-Steinwachs U, Niemeyer P. Aktuelle Behandlung des Knorpelschadens im Patellofemoralgelenk. *Orthopäde* 2008;37:841-7.
- Stenhamre H, Slynarski K, Petrén C, Tallheden T, Lindahl A. Topographic variation in redifferentiation capacity of chondrocytes in the adult human knee joint. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1356-62.
- Tetta C, Busacca M, Moio A, Rinaldi R, Delcogliano M, Kon E, Filardo G, Marcacci M, Albisinni U. Knee osteochondral autologous transplantation: long-term MR findings and clinical correlations. *Eur J Radiol* 2010;76:117-23.
- Tins BJ, McCall IW, Takashi T, Cassar-Pullicino V, Roberts S, Ashton B, Richardson J. Autologous chondrocyte implantation in knee joint: MR imaging and histologic features at 1-year follow-up. *Radiology* 2005;234:501-8.
- Trattnig S, Mlynárik V, Huber M, Ba-Ssalamah A, Puig S, Imhof H. Magnetic resonance imaging of articular cartilage and evaluation of cartilage disease. *Invest Radiol* 2000;35(10):595-601.
- Trattnig S, Plank C, Pinker K, Striessnig G, Mlynarik V, Nöbauer I, Marlovits S. Bildgebende Diagnostik von Knorpelersatztherapien. *Radiologe* 2004;44:748-55.
- Trattnig S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, Plank C, Vecsei V, Marlovits S. Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: noninvasive monitoring by high-resolution magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:779-87.
- Trattnig S, Pinker K, Krestan C, Plank C, Millington S, Marlovits S. Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with HyalograftC: two-year follow-up by magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2006;57:9-15.
- Treppo S, Koepp H, Quan EC, Cole AA, Kuettner KE, Grodzinsky AJ. Comparison of biomechanical and biochemical properties of cartilage from human knee and ankle pairs. *J Orthop Res* 2000;18:739-48.

- Vasiliadis HS, Danielson B, Ljungberg M, McKeon B, Lindahl A, Peterson L. Autologous chondrocyte implantation in cartilage lesions of the knee: long-term evaluation with magnetic resonance imaging and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging technique. *Am J Sports Med* 2010;38:943–9.
- Ventura A, Memeo A, Borgo E, Terzaghi C, Legnani C, Albisetti W. Repair of osteochondral lesions in the knee by chondrocyte implantation using the MACI technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:121–6.
- Welsch GH, Trattnig S, Domayer S, Marlovits S, White LM, Mamisch TC. Multimodal approach in the use of clinical scoring, morphological MRI and biochemical T2-mapping and diffusion-weighted imaging in their ability to assess differences between cartilage repair tissue after microfracture therapy and matrix-associated autologous chondrocyte transplantation: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1219-27.
- Zeifang F, Oberle D, Nierhoff C, Richter W, Moradi B, Schmitt H. Autologous chondrocyte implantation using the original periosteum-cover technique versus matrix-associated autologous chondrocyte implantation: a randomized clinical trial. *Am J Sports Med* 2010;38:924-33.
- Zheng MH, Willers C, Kirilak L, Yates P, Xu J, Wood D, Shimmin A. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assesment. *Tissue Eng* 2007;13(4):737-46.

Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

In den folgenden abschließenden Zeilen möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. Erhan Basad, für das Überlassen des Themas bedanken. Er hat mir zu den richtigen Zeitpunkten die entscheidenden Hilfestellungen gegeben. Dabei hat er es immer verstanden, mir genügend Zeit für die Thematik zu lassen.

Eine weitere wichtige Person, die entscheidend bei meinem Promotionsvorhaben mitgewirkt hat, ist Herr Dr. G. Eichner. Er hat mir von Anfang an bis zuletzt zuverlässig bei der statistischen Auswertung der Daten geholfen und war immer, auch kurzfristig, für meine Anliegen erreichbar. Durch ihn kam Klarheit in den Nebel der Statistik.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Bachmann für die gute und geduldige Unterstützung im Rahmen der Auswertung der radiologischen Bilder. Auch nach einer längeren Pause stand er sofort wieder zur Verfügung, als das Verfassen der Promotionsarbeit auf die Zielgerade einbog.

Bei Frau Lisa Tangermann, meiner Mit-Doktorandin, möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken, da ich mit ihr so manchen Sommertag hinter dem Auswertungsmonitor verbracht habe. Durch sie wurde die Zeit kurzweiliger.

Herrn Dr. med. O. Schellein, Herrn Dr. med. H. Klein und Herrn PD Dr. med T. Götze möchte ich außerdem herzlich danken. Diese Personen haben mir durch fortwährendes Unterstützen den Ansporn gegeben, durchzuhalten.

Weiterhin danke ich Herrn Ralf und Reiner Bender, die mir bereits früh den akademischen Werdegang vorlebten. Sie haben die Grundlage geschaffen, dass diese Arbeit nach einer längeren Pause zum Abschluss kommen konnte.

Auch meinem Lebenspartner, Sebastian Hardt, gilt mein größter Dank. Du hast mir Raum gelassen, mich mit der Wissenschaft auseinanderzusetzen. Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, Friedhelm und Petra, sowie meinen Großeltern bedanken. Ohne euch wäre all dies nicht möglich gewesen. Danke für Alles.